



***EUCALYPTUS GLOBULUS* LABİLL. UÇUCU YAĞININ VE
1,8-SİNEOL'ÜN ANTİNOSESİPTİF ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi
Hümevra ÖKSÜZ
Eskişehir 2025**

***EUCALYPTUS GLOBULUS* LABİLL. UÇUCU YAĞININ VE 1,8-SİNEOL'ÜN
ANTİNOSESİPTİF ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hümevra ÖKSÜZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Gökarp İŞCAN)

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Nisan 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Hümeysra ÖKSÜZ'ün “*Eucalyptus globulus* Labill. uçucu yağının ve 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğinin araştırılması” başlıklı tezi tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Üye : Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ümmühan KANDEMİR

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Enstitü Müdürü

ÖZET

EUCALYPTUS GLOBULUS LABİLL. UÇUCU YAĞININ VE 1,8-SİNEOL'ÜN ANTİNOSİSEPTİF ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Hümeysra ÖKSÜZ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Nisan 2025

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Gökalep İŞCAN)

Bu tez çalışmasında *Eucalyptus* türlerinin santral sinir sistemi ile ilişkili farmakolojik aktivitelerinden yola çıkılarak, *Eucalyptus globulus* Labill. bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağın potansiyel antinosiseptif etkinliği araştırılmıştır. Uçucu yağın (1 ve 10 mg/kg) antinosiseptif etkinliği sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testleri ile değerlendirilmiştir. Uçucu yağ, her üç testte de, uygulandığı dozlarda farelerin motor performanslarında değişikliğe neden olmaksızın, % MPE değerlerini artırarak antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Gaz kromatografisi/kütle spektrometresi ile yapılan fitokimyasal analiz sonuçları uçucu yağın % 87.4 oranında 1,8-sineol taşıdığını ortaya koymuştur. Ana bileşen olan 1,8-sineol farelere 0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg dozlarda uygulandığında, uçucu yağa benzer şekilde; antinosiseptif etkinlik göstermiştir. Bu bulgular gerek uçucu yağın gerekse 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkilerini termal ve mekanik ağırlı uyaranları taşıyan nosiseptif yollar üzerinde, santral mekanizmalar aracılığı ile gösterdiğine işaret etmiştir. 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisinde α_2 -adrenerjik, D_2/D_3 -dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerin rol oynayıp oynamadıklarını araştırmak üzere sırasıyla yohimbin (α_2 -adrenerjik reseptör blokörü), sülpirid (D_2/D_3 dopaminerjik reseptör blokörü) ve atropin (non-selektif muskarinik reseptör blokörü) ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Söz konusu ajanlar, nosiseptif testlerin her üçünde de 1,8-sineol ile indüklenen antinosiseptif etkiyi antagonize etmiştir. Bu çalışma 1,8-sineol'ün santral antinosiseptif etkinliğine α_2 -adrenerjik, D_2/D_3 dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerin aracılık ettiğine işaret eden ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: Analjezi, *Eucalyptus globulus* Labill, uçucu yağ, 1,8-sineol

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTIVENESS OF *EUCALYPTUS GLOBULUS* LABILL ESSENTIAL OIL AND 1,8-CINEOL

Hümeýra ÖKSÜZ

Department of Pharmacology

Anadolu University, Faculty of Pharmacy, April 2025

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

(Co-Supervisor: Prof. Dr. Gökalg İŞCAN)

In this thesis study, based on the pharmacological activities of *Eucalyptus* species related to the central nervous system, the potential antinociceptive activity of the essential oil obtained from the leaves of *Eucalyptus globulus* Labill. was investigated. The antinociceptive activity of the essential oil (1 and 10 mg/kg) was evaluated by hot plate, tail immersion and tail clip tests. In all three tests, the essential oil showed antinociceptive activity by increasing % MPE values without causing any change in the motor performances of the mice at the applied doses. The phytochemical analysis results performed by gas chromatography/mass spectrometry revealed that the essential oil carried 87.4% 1,8-cineole. The main component, 1,8-cineole, showed antinociceptive activity similar to the essential oil when administered to mice at doses of 0.1, 0.5, 1, 10 and 25 mg/kg. These findings indicated that both the essential oil and 1,8-cineole exert their antinociceptive effects on nociceptive pathways carrying thermal and mechanical painful stimuli via central mechanisms. In order to investigate whether α_2 -adrenergic, D₂/D₃-dopaminergic and muscarinic receptors play a role in the antinociceptive effect of 1,8-cineole, mechanistic studies were conducted with yohimbine (α_2 -adrenergic receptor blocker), sulpiride (D₂/D₃ dopaminergic receptor blocker) and atropine (non-selective muscarinic receptor blocker), respectively. These agents antagonized the antinociceptive effect induced by 1,8-cineole in all three nociceptive tests. This study is the first to indicate that the central antinociceptive activity of 1,8-cineole is mediated by α_2 -adrenergic, D₂/D₃ dopaminergic and muscarinic receptors.

Keywords: Analjezi, *Eucalyptus globulus* Labill, essential oil, 1,8-cineole.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Tecrübelerini benden esirgemeyen ikinci danışman hocam Prof. Dr. Gökalg İŞCAN'a,
Tez deneyleri sürecinde yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL ve Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e,

Tezimi yazarken beni sonsuz bir anlayışla destekleyen sevgili eşim İbrahim ÖKSÜZ'e,
aileme ve çocuklarıma,

Teşekkürlerimi sunarım.

Hümeyra ÖKSÜZ

Eskişehir, 2025

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.

Hümeysra ÖKSÜZ

...../04/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken herhangi bir (ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı 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.

Hümeysra ÖKSÜZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Ağrının Tanımı.....	4
2.2 Ağrı İle İlgili Terimler	4
2.3 Ağrının Epidemiyolojisi.....	5
2.4 Ağrının Sınıflandırılması.....	7
2.4.1 Başlama süresine göre sınıflandırma.....	7
2.4.2 Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma	8
2.4.3 Mekanizmaya göre sınıflandırma	9
2.5 Ağrının Nörofizyolojisi	11
2.5.1 Transdüksiyon	11
2.5.2 Transmisyon.....	13
2.5.3 Modülasyon.....	15
2.5.4 Persepsiyon.....	18
2.6 Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	19
2.6.1 Opioid ajanlar.....	19
2.6.2 Nonopioid analjezik ajanlar	21
2.6.2.1 Asetaminofen (parasetamol)	21
2.6.2.2 Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'lar)	22
2.6.2.3 Antidepresan İlaçlar.....	23

2.6.2.4 Antiepileptik ilaçlar	24
2.6.2.5 Lokal anestezipler	25
2.6.2.6 Adrenerjik İlaçlar (α -Adrenerjik Blokörler)	25
2.7 Eucalyptus Türleri	26
2.8 1,8-Sineol.....	28
3 GEREÇLER.....	34
3.1 Deney Hayvanları.....	34
3.2 Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	34
3.3 Kullanılan Cihazlar	35
4 YÖNTEMLER	36
4.1 Uçucu Yağ	36
4.2 Fitokimyasal Analiz	36
4.3 İlaç Uygulamaları.....	36
4.4 Antinosiseptif Etki Testleri	37
4.4.1 Sıcak plaka testi.....	37
4.4.2 Kuyruk daldırma testi.....	37
4.4.3 Kuyruk sıkıştırma testi	38
4.5 Motor Aktivite Deneyleri.....	38
4.5.1 Rota-rod testi	38
4.6 İstatistiksel Analiz	39
5 BULGULAR VE TARTIŞMA.....	40
5.1 Fitokimyasal Analiz	40
5.2 Uçucu Yağ Uygulaması ile İndüklenen Farmakolojik Etkiler.....	40
5.3 1,8-sineol Uygulaması ile İndüklenen Farmakolojik Etkiler	47
5.4 1,8-sineol'ün Antinosiseptif Etki Mekanizmasına İlişkin Bulgular.....	52
6 SONUÇ ve ÖNERİLER	63
KAYNAKÇA.....	66
EKLER	
EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi	
EK-2 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	
ÖZ GEÇMİŞ	

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 Ağrı ile İlgili Terimler.....	5
Tablo 2.2 Ağrının Sınıflandırılması	7
Tablo 2.3 1,8-Sineol'ün Kimyasal Özellikleri	29
Tablo 4.1 GK/KS Analiz Şartları	36
Tablo 5.1 Ökalyptus Uçucu Yağının Kompozisyonu	41



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Ağrı Yolakları.....	18
Şekil 2.2 Nosisepsiyonun Farklı Aşamalarını Etkileyen İlaçlar.....	26
Şekil 2.3 1,8-sineol'ün Kimyasal Yapısı	29
Şekil 5.1 Ökalyptus Uçucu Yağına Ait Kromatogram	40
Şekil 5.2 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri.....	42
Şekil 5.3 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan %MPE değerleri..	43
Şekil 5.4 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri.....	44
Şekil 5.5 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (diazepam) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri..	45
Şekil 5.6 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri.....	47
Şekil 5.7 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri.....	48
Şekil 5.8 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri.....	49
Şekil 5.9 Kontrol çözeltisi, referans ilaç (diazepam) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri..	50
Şekil 5.10 Yohimbin ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinositif aktivite üzerine etkisi.....	53

Şekil 5.11 Yohimbin ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.	54
Şekil 5.12 Yohimbin ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.....	55
Şekil 5.13 Sülpirid ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık.....	57
Şekil 5.14 Sülpirid ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.	57
Şekil 5.15 Sülpirid ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.	58
Şekil 5.16 Atropin ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.....	60
Şekil 5.17 Atropin ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.....	61
Şekil 5.18 Atropin ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi.	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	: Asetilkolin
AH	: Alzheimer hastalığı
ANOVA	: Varyans Analizi
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom P450
DRG	: Dorsal Kök Gangliyonu
GABA	: Gama-Amino Bütirik Asit
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği
i.p.	: İntra-peritoneal
i.pl.	: İntra-plantar
i.t.	: İntra-tekal
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NSAII	: Nonsteroidal Anti İnflamatuar İlaç
PAG	: Periaduktal Gri Madde
PG	: Prostaglandin
SNRI	: Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TSA	: Trisiklik Antidepresan
WDR	: Geniş Dinamik Aralık

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Bitkiler yüzyıllardır insanlar tarafından hastalıkların iyileştirilmesi amacıyla kullanılmakta olup, mitolojide de insanların faydasına sunulmuş ilahi gönderiler olarak tanımlanırlar. Arkeolojik kazısı yapılan mezarlarda tekrar dünyaya gelme inancında olan bazı topluluklarda, insanların tıbbi bitkilerle birlikte gömüldüğü de raporlanmıştır (Lewin, 1997).

Günümüzde bitkisel kökenli ilaçlara talep yüksektir ve tıbbi değeri olan bitkilerin ve drogların araştırılmasına ilişkin bilimsel çalışmalar devam etmektedir (Calixto vd., 2000; Gezgin, 2007; Gulecha vd., 2010; Chua, 2013; Welz vd., 2018). Fitoterapi olarak adlandırılan bitkilerle tedavide, farklı yöntemler ile bitkinin bir kısmı ve/veya bu kısımdan elde edilen ürünler kullanılır. Klinik kullanımda olan bazı ilaçların keşfinde ve geliştirilmesinde de fitoterapiden yararlanılmıştır.

Fitoterapi kapsamında, uçucu yağ taşıyan drogların protektif ya da terapötik amaçla kullanımları aromaterapinin konusunu oluşturur. Aromaterapi, adını koku veya koku anlamına gelen aroma kelimesinden ve tedavi anlamına gelen terapi kelimesinden almıştır. Fitokimyasal içeriklerindeki uçucu yağlar nedeniyle bergamot, limon, misket limonu, portakal, mandalina, tarçın, limon otu, turunç, palma rosa, paçuli, ıtır, lavanta, biberiye, zencefil, gül, adaçayı, çay ağacı ve nane gibi birçok bitkinin aromaterapide kullanıldığı bilinmektedir (Ali vd., 2015).

Uçucu yağların ilk olarak Eski Mısır, Roma ve Çin dönemlerinde kullanıldığı tahmin edilmektedir. Tek başlarına ya da uygun karışımlar şeklinde kullanılabilen uçucu yağlar, hastaya lokal (masaj, banyo ve gargara gibi) ya da sistemik yollar ile uygulanabilirler. Yapılan çalışmalar, uçucu yağ inhalasyonu ile oluşan uyarıların olfaktör bulbus aracılığı ile limbik sisteme iletilerek sedasyon ve analjezi gibi çeşitli farmakolojik etkileri indükleyebildiklerini ortaya koymuştur (Ali vd., 2015). Bazı uçucu yağların deneklerin duyu durumlarında olumlu değişiklikler meydana getirebildikleri gösterilmiştir. Uçucu yağların santral sinir sisteminde(SSS) endorfin, dopamin ve serotonin gibi çeşitli nöromediyatörlerin salınımını tetikledikleri ileri sürülmüştür (Tatlı, 2012; Ali vd., 2015).

Eucalyptus cinsi Myrtaceae familyasına ait Avustralya'ya özgü bir cinstir. *Eucalyptus* ağaçları, salgı hücrelerinde üretilen ve depolanan uçucu yağların varlığı nedeniyle kendine has kokusu olan çok yıllık yapraklara sahiptirler. *Eucalyptus* yapraklarından elde edilen aromatik yağların antimikrobiyal, antiseptik, antioksidan, antiinflamatuvar, kemo-

terapötik ve yara iyileştirici etkileri olduğu; solunum ve gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları da dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıkların tedavileri için kullanıldığı bilinmektedir (Ali vd., 2015; Dhakad vd., 2018). Ökalyptus uçucu yağının masaj yoluyla uygulanmasının migren ve baş ağrısını gidermekte etkili olduğu bildirilmiştir (Sert vd., 2015).

Ökalyptus yapraklarından elde edilen uçucu yağların ana bileşeni monoterpenler ve seskiterpenlerdir. Farmasötik etkinliği bulunan *Eucalyptus* uçucu yağları yüksek oranda 1,8-sineol içermektedirler (Barbosa vd., 2016). Ülkemizde Tarsus bölgesinde kültüre alınmış bir cins olan *Eucalyptus*'un bu bölgede 5 farklı türünün olduğu bildirilmiştir. Bu 5 farklı *Eucalyptus* türünden elde edilen yağlarda ana bileşen olarak bulunan 1,8-sineol miktarları *E. globulus* subsp. *bicostata*'da % 65-79, *E. globulus* subsp. *globulus*'ta % 61-66, *E. globulus* subsp. *maidenii*'de % 69-76, *E. camaldulensis*'de %12-56 ve *E. grandis*'de %3 olarak raporlanmıştır (Başer vd., 1998; Kırimer, 2014).

Literatürde 1,8-sineol'ün SSS üzerindeki etkilerine ilişkin olarak da çeşitli çalışmalara rastlamak mümkündür. Yapılan araştırmalar fitokimyasal içeriğinde 1,8-sineol bulunan uçucu yağların analjezik etkileri olduğuna işaret etmektedir (Santos ve Rao, 2000; Lourens vd., 2004). Örneğin 1,8-sineol'ün antiinflamatuvar ve antinositif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu maddenin 100-400 mg/kg 'lık peroral dozlarının intraplantar (i.pl.) formalin ve intraperitoneal (i.p.) asetik asit tarafından indüklenen kimyasal nositifasyonu anlamlı ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Formalin testinde görülen antinositif etkinin mü-opioid reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, s.c.) ile antagonize olmadığı bildirilmiştir. Bundan hareketle etkiye non-opioid bir mekanizmanın aracılık etmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca çalışmada 1,8-sineol'ün lokomotor aktivite üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu ve farelerde pentobarbital uyku süresini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (Santos ve Rao, 2000). Kronik konstrüksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde ise 50 ve 100 mg/kg dozlarda oral yolla uygulanan 1,8-sineol'ün sıçanların omuriliğinde ve dorsal boynuzunda, ağrılı uyaranların primer duyuşsal nöronlar tarafından transmisyonunda rol oynayan P2X2 reseptör proteinin aşırı ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zheng vd., 2019). Literatürde 1,8-sineol 'ün antinositif etkinliğine dair bazı çalışmalar bulunmakla birlikte (Santos ve Rao, 2000; Liapi vd., 2007; Melo-Júnior vd., 2017), bu maddenin santral aracılıklı antinositif etkinliğinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Eucalyptus türlerinden elde edilen uçucu yağların ve 1,8-sineol'ün analjezik etkinlik potansiyelinden hareketle, bu tez çalışmasında *E. globulus* Labill. uçucu yağının antinoseptif etkinliğinin çeşitli *in vivo* yöntemler ile ortaya konulması ve 1,8-sineol 'ün santral antinoseptif etkinliğinin de altta yatan farmakolojik mekanizmalar ile birlikte araştırılması planlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrının Tanımı

Ağrı, 2020 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından “Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzeyen, hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmış olan ve insanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur (Raja vd., 2020). Ağrı kelimesinin İngilizcede pain, Fransızcada paene (işkence), Latince poena (ceza-cezalandırma), Yunancada poine (tazminat-ceza) gibi acı çekmek ile ilişkili kelimeler ile ifade edilir (Broom, 2001; Korkmaz, 2021).

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Taksonomi Komitesi ağrıyı, “bedenin herhangi bir yerinde başlayan, geçmiş deneyimlerin merkezinde, gerçek ya da olası doku hasarıyla bağlantılı rahatsızlık verici duyusal bir kavram” olarak nitelendirir (Merskey, 1986). Berker ve Dinçer ise ağrıyı “kişinin deneyimleri paralelinde meydana gelen, olması muhtemel ve organizma için tehdit unsuru oluşturan tehlikelerden korunmak amacı ile oluşan karmaşık ve çok yönlü hoş olmayan bir durum” olarak tanımlar. Ağrının duyusal, psikolojik ve bilişsel boyutlara sahip bir olgu olduğu ve aynı nosiseptif uyarının, insandan insana; hatta farklı koşullarda aynı insanda bile farklı şiddetlerde ağrıya sebep olabildiği bilinmektedir (Berker ve Dinçer, 2005). Ağrının varlığı hayvanlarda kaçınma ve korunma davranışları gözlemlenerek değerlendirilebilir (Kesim vd., 2002).

Geçmişten bu yana insanlar ağrı duyusundan kurtulabilmek için birçok yöntem denemişlerdir. Eski çağlardaki metafizik yöntemler, bitkiler gibi doğal kaynaklardan ağrı kesici ilaç yapımı, sentetik ilaç keşfi araştırmaları ya da akupunktur gibi alternatif tıp yöntemleri bunlardan bazılarıdır (Tan, 2009).

2.2 Ağrı İle İlgili Terimler

Ağrı ile ilgili sık kullanılan bazı terimler **Tablo 2.1**'de sunulmuştur (Morgan ve Mikhail, 1996; Kayhan, 1997; Tan, 2009).

Tablo 2.1

Ağrı ile İlgili Terimler

Ağrı ile ilgili Terimler	
Ağrı eşiği	Ağrının hissedilmesinde baz alınan alt limit
Ağrı tolerans düzeyi	Tolerans gösterilebilecek ağrı üst limiti
Nosiseptif ağrı	İmpuls iletimi sonucu SSS'ye ulaşan travmatik ağrı
Nosiseptör	Ağrıya duyarlılık kazanmış reseptör
Allodini	Ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluşturmaması
Analjezi	Bilinç kaybından bağımsız olarak ağrının kaybolması
Anestezi	Belli bir bölgede ya da tüm vücutta tamamen his kaybı
Anestezi dolorosa	His kaybı olan bölgede ağrı duyusunun algılanması
Dizestezi	Ağrı olarak hissedilmeyen, duyu uyarılarının algılanma bozukluğu
Hiperaljezi	Düşük şiddette ağrılı uyarana şiddetli cevabın verilmesi
Hipoaljezi	Ağrının hissedilmesinde kısmi azalma
Hiperestezi	Ağrılı uyarana karşı duyarlılığın artışı
Hipoestezi	Dokunmaya karşı duyarlılığın azalması
Hiperpati	Ağrılı uyarının yinelenmesi karşısında ağrı eşiğinin düşmesiyle verilen cevabın artması
Kozalji	Doku tahribatı sonucu oluşan yanıcı ağrı
Nöralji	Sinirlerin zarar görmesi sonucu oluşan yanma, sıkışma şeklinde şiddetli ağrı
Parestezi	Kendiliğinden meydana gelen, genellikle ekstremitelerde oluşan uyuşma batma hissi
Radikülopati	Sinir kökünden kaynaklı kas lifi hasarı ile oluşan reaksiyon bozukluğu

2.3 Ağrının Epidemiyolojisi

Semptomların öznel doğası ve belirli tanı ve durumlar için görüş birliğinin olmaması, ağrı ile ilgili epidemiyolojik çalışmaları zorlaştırmaktadır (Henschke vd., 2015). 2008'de Tsang ve arkadaşları tarafından yayınlanan dünya çapındaki bir epidemiyoloji raporunda, son 1 yılda kronik ağrı durumlarının yaşa göre standardize edilmiş yaygınlığının gelişmiş ülkelerde % 37,3; gelişmekte olan ülkelerde % 41,1 olduğu bildirilmiştir. Genel yaygınlık ise % 38,4 olarak belirlenmiştir (Tsang vd., 2008).

Ağrı akut, kronik veya intermitan bir durum olarak(veya bu üçünün kombinasyonu olarak) deneyimlenebilir (Goldberg ve McGee, 2011). Özellikle, kronik ağrı fiziksel, sosyal ve psikolojik faktörleri kapsayan karmaşık bir durumdur ve sonuç olarak

sakatlığa, bağımsızlığın kaybına ve düşük yaşam kalitesine yol açar (Breivik vd., 2006). Kronik ağrının Avrupa'daki yetişkin nüfusun en az % 20'sini etkilediği bildirilmiştir.

Toplumda özellikle kas-iskelet sistemi ağrılarının, karın ağrısının ve baş ağrısının baskın olduğu ve hastaların yaklaşık % 10'unda yaygın ağrı bulunduğu rapor edilmiştir. Kadınların erkeklerden daha fazla kronik ağrı çektiği ve kronik ağrının yaşlılarda daha yaygın olduğu bilinmektedir. Evde yaşayan kadınların % 50'sinde ve huzurevlerinde yaşayan kadınların % 60'ında görüldüğü bildirilen kronik ağrı; yaşlanmayla, obezitenin artmasıyla ve kanser tedavisi alan hasta sayısının artışı ile birlikte artmaktadır. Yaralanmalar ve cerrahi operasyonlardan sonra gelişen ağrılarının yaklaşık %10'unun cerrahi yaranın iyileşmesinden daha uzun süre devam ettiği; hastaların %1'inde ise sakatlayıcı ağrı gelişebildiği bildirilmiştir. Cinsiyet ve yaşın dışında, önleyici tedbirlerle azaltılabilen risk faktörleri arasında uyku bozukluğu, psikolojik stres, depresyon ve anksiyete bulunur. Kronik ağrının tedavisinin Avrupa ülkelerinin gayri safi milli hasıllarının % 2-10'una mal olduğu bildirilmiştir (Breivik, 2018). Ağrının eğitim ve sosyokültürel yapı gibi kavramlar ile de ilintili olduğu bilinmektedir (Strong, 2002).

Türkiye'de ağrı ile ilgili olarak daha önce yapılan bazı epidemiyolojik araştırmalarda ağrı prevalansı % 64 ile % 93 arasında belirlenmiştir (Kuru vd., 2011; Karabulut vd., 2015). Ülkemizde 2001 yılında yetişkinler üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda ağrı prevalansı erkeklerde % 56,8, kadınlarda ise % 70,8 olarak bildirilmiştir (Erdine vd., 2001). 2008'de Toprak ve arkadaşları tarafından Afyonkarahisar'da yapılan bir başka çalışmada ise hastalarda bel ağrısı prevalansının % 51 seviyelerinde olduğu ve bu oranın ülke genelinde % 63,7'ye ulaştığı rapor edilmiştir (Toprak vd., 2008). Eti-Aslan ve Çınar tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise 2023 yılında Türkiye'de yetişkin ağrısı prevalansı %80,84 olarak saptanmıştır (Eti-Aslan ve Çınar, 2023). Söz konusu çalışmaya katılan bireylerin % 89,71'inin yaşamları boyunca ağrı yaşadığı, % 80,84'ünün sık sık ağrısı olduğu, % 52,98'inin son bir yılda ağrısı olduğu ve % 41,19'unun ise 1-5 yıldır ağrısı olduğu belirlenmiştir. Ağrı yaşayan bireylerin % 63,63'ünün ağrı nedeniyle ayda 1-3 gün raporlu olduğu, en sık ağrının % 37,88 ile baş ve boyun ağrısı olduğu, katılımcıların % 38,31'inin ayakta durma pozisyonunda ağrısının arttığı ve % 41,40'ının ağrı kesici kullandığı belirlenmiştir. Ağrı kesicilerin katılımcıların ağrılarını hafifletmekte etkili olduğu bildirilmiştir. Katılımcıların % 32,92'sinin ağrıyı kesmek için ilaç kullandığı, % 44,32'sinin non-steroidal

antiinflatuar ilaç (NSAII) kullandığı ve % 37,77'sinin ayda en az bir kez ağrı kesici ilaç aldığı rapor edilmiştir. Çalışmada yapılan değerlendirmelerde ağrının tedavisi için multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Eti-Aslan ve Çınar, 2023).

2.4 Ağrının Sınıflandırılması

IASP ağrıyı eksen bazında 5 farklı şekilde kategorize etmiştir. Bunlardan birincisi “ağrının lokalizasyonu”, ikincisi “ağrının etkilediği sistemler”, üçüncüsü “ağrının ortaya çıkma süresi”, dördüncüsü “ağrı şiddeti ve devam süresi” ve beşincisi de ağrının etiyojisidir (Erdine, 2000; Öngel, 2017).

Raj tarafından yapılan sınıflandırmada ise ağrı nörofizyolojik mekanizma(somatik, nosiseptif, visseral, nöropatik ve psikojenik), süre(akut ve kronik), etiyoji(artrit ağrısı, kanser ağrısı, orak hücreli anemiye bağlı ağrı, postherpetik nevralji) ve bölge(baş ağrısı, bel ağrısı, yüz ağrısı, pelvik ağrı) esas alınarak 4 kategoriye ayrılmıştır (Raj, 2000).

Ağrıyı, normal işlev gösteren sinirler ile patoloji sonrası işlevleri değişen sinirler arasındaki farka göre derin ağrı, yüzeysel ağrı ve yansıyan ağrı olarak sınıflandırmak da mümkündür (Aydın 2002).

Ağrıyı sınıflandırmakta sıklıkla tercih edilen diğer bir yaklaşım ise **Tablo 2.2**'de sunulmuştur (Aydın 2002; Öngel, 2017).

Tablo 2.2

Ağrının Sınıflandırılması

1. Başlama süresine göre	• Akut ağrı • Kronik ağrı
2. Altında yatan mekanizmasına göre	• Nosiseptif ağrı • Nöropatik (non-nosiseptif) ağrı • Deafferantasyon ağrısı • Reaktif ağrı • Psikojenik ağrı
3. Kaynaklandığı bölgeye göre	• Somatik ağrı • Visseral ağrı • Sempatik ağrı • Periferik ağrı

2.4.1 Başlama süresine göre sınıflandırma

Ağrı, başlama süresine göre akut ve kronik olarak iki başlık altında sınıflandırılabilir.

2.4.1.1 Akut ağrı

Akut ağrı sıklıkla travma, cerrahi, inflamasyon, infeksiyon ve doku hipoksisi gibi nedenlerle oluşan nosiseptif uyaranlara karşı ortaya çıkan fizyolojik bir yanıttır. Ani başlangıçlıdır ve neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki bulunur. Genellikle 3-6 ay içinde düzelir ancak bazen daha kısa sürebilir. 3-6 ay içinde düzelmezse patolojik hale gelebilir ve kronik ağrı özellikleri göstermeye başlar (Gonzales vd., 2000; Aydın, 2002; Frischenschlager vd., 2002).

2.4.1.2 Kronik ağrı

Kronik ağrı altta yatan tıbbi bir hastalık veya duruma, yaralanmalara, iltihaba veya bilinmeyen bir nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen ağrıdır. Fibromiyalji ve osteoartrit dâhil olmak üzere birçok farklı nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Doku hassasiyeti, kronik ağrının kalıcı ve dayanılmaz hale gelmesine neden olabilir. Genellikle 3-6 aydan uzun süren kronik ağrı, ilaç tedavisine direnç gösterebilir. Uzun süreli ve kalıcı olması, kronik ağrıya çeşitli psikolojik sorunların da eşlik etmesine neden olabilir. Akut ağrı basit nosiseptif bir ağrıyken; kronik ağrı sinir yolları boyunca oluşan patolojilerin karmaşık bir bütünüdür (Ventafridda ve Caraceni, 1991; Wise vd., 1997; Woessner, 2005).

ICD-11, kronik ağrıyı 7 sınıfa ayırır. Kronik primer ağrı, kronik ağrının ilk alt-grubudur ve önemli duygusal sıkıntı veya işlevsel engellilikle ilişkili kalıcı ağrıyı ifade eder. Burada ağrı, kendi başına bir hastalık olarak düşünülebilir. Diğer 6 alt grupta ise ağrı, altta yatan bir hastalığa sekonderdir. Bunlar, ağrının en azından başlangıçta bir semptom olarak düşünülebileceği kronik sekonder ağrılar olarak kabul edilirler (Treede vd., 2019).

2.4.2 Kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırma

Ağrı, kaynaklandığı bölgeye göre somatik, visseral, sempatik ve periferel ağrı şeklinde dört başlık altında toplanabilir.

2.4.2.1 Somatik ağrı

Deri, kemik, eklem ve kas gibi yapılarının hastalıklarına ya da yaralanmalarına bağlı olarak ortaya çıkan ağrılardır. Batıcı, sızlayıcı veya zonklayıcı şekilde ortaya çıkabilen bu ağrı türü; ani başlangıçlı, iyi lokalize edilebilen ve genellikle keskin özelliktedir.

Somatik ağrılara, travma veya kırık/çıkık vakalarında gelişen ağrılar örnek gösterilebilir (Morgan, 2004; Araç, 2010; Mirchandani vd., 2011).

2.4.2.2 Visseral ağrı

Visseral ağrı toraks, karın veya pelvisteki iç organlardan kaynaklanır ve somatik ağrıdan daha yaygındır. Visseral ağrının fizyolojisi somatik ağrıya kıyasla yeterince anlaşılmamıştır; ancak santral ve periferik sensitizasyonun ve inisiyasyonun disregülasyonunun patogeneizde kritik rol oynadığı bilinmektedir.

Visseral organlardan kaynaklanan ağrı genellikle dağınık, kötü lokalize ve künt özelliktedir. Çevreye yansıyabilir. Visseral ağrının tedavisi, altta yatan nedenin belirlenmesini/tedavisini ve ağrının semptomatik yönetimini içerir. Ağrı yönetiminde, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerle birlikte hastanın eğitimi de önemli rol oynar (Molus ve Kansal, 2022).

2.4.2.3 Sempatik ağrı

Ağrının sempatik sinir sistemindeki aktiviteye bağlı olduğu durumlarda ortaya çıkan ağrılardır. Bu ağrılara kompleks rejyonal ağrı sendromu ve kozaljiiler örnek olarak verilebilir. Hastalık geçtikten uzun süre sonra bile kendini gösterebilen ağrılardır. Yakıcı özellikteki bu ağrılar soğuk havalarda ve geceleri şiddetlenir. Ekstremitelerde oluşan bu tip ağrılarda ciltte deformasyon görülebilir (Aydın, 2002; Araç, 2010).

2.4.2.4 Periferik ağrı

Kaslar, tendonlar ya da doğrudan periferik sinirlerin kendisinden kaynaklanan ağrılardır (Aydın, 2002).

2.4.3 Mekanizmaya göre sınıflandırma

Ağrı mekanizmasına göre nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif ve psikosomatik olmak üzere 5 sınıfa ayrılabilir.

2.4.3.1 Nosiseptif ağrı

Nosisepsiyon, doku hasarı ile meydana gelen uyarının SSS tarafından okunmasıdır (Benjamin, 2000). IASP, nosiseptif ağrıyı “nöral olmayan dokularda gerçek veya tehdit edici hasardan kaynaklanan ve nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrı” olarak tanımlamaktadır (IASP, 2017). Nosiseptif ağrı, periferik sinir uçları termal, mekanik, kimyasal veya oksijen eksikliği kaynaklı uyarılara yanıt verdiğinde gelişir

(Araç, 2010). Cilt, kas veya bağ dokusunda meydana gelen bir problem nosiseptif ağrıya neden olabilir. Nosiseptif ağrı artrit, enfeksiyon veya dolaşım bozukluklarından kaynaklanabilir. NSAİİ'ler bu tür ağrıyı hafifletmekte etkilidirler (Kesim vd., 2002; Melek vd., 2005).

2.4.3.2 Nöropatik ağrı

Santral ve periferik sinir sisteminin hasarlanması sonucu ortaya çıkan ağrılardır. Nöropatik ağrılı durumlarda sinirler aşırı duyarlı hale gelir ve işlevlerinde patofizyolojik değişiklikler oluşur (Ertekin, 1993; Erdine, 1999; Yücel ve Özyalçın, 2002). Multipl sklerozis, inme, epilepsi ve diyabet gibi bazı hastalıklara bağlı ağrılar nöropatik ağrılara örnek verilebilir (Attal, 2000). Söz konusu hastalıkların yanı sıra toksik/kimyasal nedenler, travma ve enfeksiyon da nöropatik hasara yol açarak, ağrı oluşturabilir (Woolf ve Mannion, 1999). Sinir yaralanmasından da kaynaklanabilen nöropatik ağrıya, his kaybı veya güç kaybı gibi semptomlar eşlik edebilir.

Nöropatik ağrı kendini batma, karıncalanma veya yanma şeklinde gösterebilir. Allodini ve hiperaljezi görülebilir. Şiddetli nöropatik ağrısı olan hastada çeşitli psikolojik sorunlar ve uyku sorunları da ortaya çıkabilir. Nosiseptif ağrıdaki etkili olan ilaçlar nöropatik ağrıdaki aynı etkiyi gösteremeyebilir. NSAİİ'lerin nöropatik ağrıdaki etkileri çok güçlü değildir. Nosiseptif ağrı ile karşılaştırıldığında, nöropatik ağrı opioid ilaçlara da daha düşük düzeyde yanıt verir. Nöropatik ağrı tedavisi için analjezik ilaçların yanı sıra adjuvan analjeziklerden (bazı antidepresan ve antiepileptik ilaçlar) de yararlanmak gerekebilir (Morgan ve Mikhail, 1996; Uludağ, 2007; Tan, 2009).

2.4.3.3 Deafferentasyon ağrısı

Nöroleptik ağrı olarak da adlandırılan deafferentasyon ağrıları, somatosensoryal uyarıların çeşitli nedenlere (sinir sistemi hasarları, tümör, nöropati gibi) bağlı olarak SSS'ye ulaşamaması; diğer bir ifade ile iletinin yarıda kalması sonucunda ortaya çıkan ağrılardır. Fantom ağrıları, talamik ağrılar ve postherpetik nevralji bu tür ağrılardandır. Tedavi en hızlı şekilde yapılmalıdır. Bunun mümkün olmaması halinde deafferentasyon ağrısı uzun süren dirençli bir ağrıya dönüşebilmektedir (Aydın, 2002; Melek vd., 2005; Erdine, 2013).

2.4.3.4 Psikosomatik ağrı (Psikojenik ağrı)

İnsanların fiziksel olarak hissettiği ancak tıbbi karşılığı olmayan ağrılara psikojenik ağrılar denir. Bu tip ağrılarda vücutta doku hasarı yoktur. Ağrı stres, kaygı veya üzüntü gibi duyguların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır; yani psikolojik kökenlidir. Hastanın tedavi sürecinin bir psikiyatrist tarafından yönlendirilmesi gerekir (Aydın, 2002; Raj, 2007; Kayaalp, 2009; Tütüncü ve Günay, 2011).

2.4.3.5 Reaktif ağrı

Nosiseptörlerin, sempatik veya motor afferentlerdeki refleks aktivasyona bağlı olarak uyarılmaları ile meydana gelen ağrılardır. Refleks sempatik distrofi ve miyofasiyal ağrı bu grup ağrılara örnek verilebilir (Erdine, 1999; Aydın, 2002).

2.5 Ağrının Nörofizyolojisi

Organizmanın yaşamaya devam edebilmesi için, kendisine zarar veren veya zarar verme potansiyeline sahip olan tehditleri tespit etmesi gerekir. Organizmaya dokularının zarar gördüğü bilgisini veren nosiseptif sistem, nosiseptif bilgilerin medulla spinalis'in de aracılık ettiği fizyolojik bir organizasyon ile beyne iletilmesini sağlar (Ringkamp vd., 2018).

Nosiseptif sinyalleme, zararlı uyarıların periferde aksiyon potansiyellerine dönüştürülmesini, bu sinirsel sinyallerin SSS'ye iletilmesini, duyuusal bilgilerin nosiseptif yollar boyunca birden fazla noktada modülasyonunu ve son olarak beyin düzeyindeki algıyı içerir. Nosiseptif bilgiler, *rostroventral medulla* gibi supraspinal bölgelerden inen inhibitör ve kolaylaştırıcı girdilerle omurilikte modüle edilirler (Answine, 2018). Ağrı ile ilişkili yollar **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir (Yam vd., 2018).

Ağrının iletim basamakları olan transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olayları aşağıda kısaca özetlenmiştir (Erdine, 1999).

2.5.1 Transdüksiyon

Transdüksiyon zararlı bir uyarıdan gelen "enerji"nin sinirlerde elektriksel sinyale dönüştüğü basamaktır (Answine, 2018).

Primer aferent nöronların serbest sinir uçlarında çeşitli zararlı uyarılar ile etkinleştirilen, nosiseptör adı verilen özel reseptörler bulunur. Nosiseptörlerin hücre

gövdeleri esas olarak dorsal kök gangliyonunda (DRG) ve trigeminal gangliyonda bulunur. SSS içerisinde nosiseptör bulunmaz (Answine, 2018).

Nosiseptörler hasar, tümör ve/veya inflamasyon tarafından oluşturulan mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılara verdikleri tepkilere bağlı olarak kategorilere ayrılırlar. Üç tip nosiseptör bulunmaktadır. Bunlardan “yüksek eşikli mekanoreseptörler” çimdikleme ve iğne batması gibi uyarılara yanıt veren reseptörlerdir. İnflamatuar araçlar tarafından duyarlılaştırıldıklarında aktive olan nosiseptörlere “sessiz nosiseptörler” adı verilir. Üçüncü tip olan polimodal nosiseptörler ise aşırı sıcaklığa, aşırı basınca ve hidrojen iyonları, potasyum, adenosin trifosfat (ATP), bradikinin, serotonin, sitokinler ve histaminler gibi zararlı kimyasal maddelere yanıt verirler. Bunlar, düşük yoğunluklu uyarılara prostaglandinler (PG), lökotrienler, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, P maddesi ve glutamat tarafından daha da duyarlı hale getirilirler (Steeds, 2009; Isa ve Chetty, 2022; Vrooman ve Youngren, 2022). Protonlar ve serotonin doğrudan hücre zarındaki iyon kanalları üzerine etki ederken; diğer duyarlılaştırıcılar zar reseptörlerine bağlanıp G proteinleri aracılığıyla ikinci haberci sistemlerini etkinleştirebilirler (Steeds, 2009; Webb ve Steeds, 2022).

Primer nosiseptif nöronların farklı uyarılar için spesifik reseptörlere sahip oldukları bilinmektedir. Bunlara örnek olarak mekanik uyarılar için Piezo reseptörleri, yüksek sıcaklık için geçici reseptör potansiyeli (TRP) reseptörleri, ATP için P2X purinerjik reseptörler ve hidrojen iyonları için asit duyarlı iyon kanalları (ASIC'ler) verilebilir (Steeds, 2016; Answine, 2018).

Primer nosiseptif sinirleri; büyük ve miyelinli **A δ lifleri** ve ince ve miyelinsiz **C lifleri** oluşturur. Kalın miyelinli A β liflerinin esas olarak titreşim ve hafif dokunma gibi ağrısız uyarılara tepki verdiği düşünülmekle birlikte; bu liflerin de ultra hızlı nosisepsiyonda rol oynadıklarına ilişkin bazı bulgular elde edilmiştir (Nagi vd., 2019).

Nosiseptörlerin uyarılması, voltaj kapılı iyon kanallarının açılmasına, kalsiyum ve sodyum iyonlarının sitoplazmaya geçmesine ve zarın dinlenim potansiyelinin eşik değere (yaklaşık -40 mV) yükselmesine neden olur. Böylece nosiseptif iletiyi taşıyacak bir **aksiyon potansiyeli** oluşur. Diğer sensörlerle karşılaştırıldığında, nosiseptörlerin aktivasyon eşikleri nispeten daha yüksektir. Bu durum insan vücudunun ağrı olmadan normal dokunsal bilgileri algılamasını sağlar (Yücel ve Özyalçın, 2002; Hudspith vd., 2006; Answine, 2018).

2.5.2 Transmisyon

Transmisyon, ağırlı uyarı taşıyan elektriksel sinyalin sinirlerden beyne yayılmasını içerir (Answine, 2018).

Hücre gövdeleri DRG’de bulunan ve aksiyon potansiyeli taşıyan A δ ve C lifleri omurilik *fasciculatus dorsolateralis*’te bir veya birkaç segment boyunca daha üst veya alt omurilik segmentlerine ilerleyerek dorsal boynuz girer ve oradaki nöronlarla sinaps yaparlar (Erzurumlu vd., 2019; Gonzalez-Hermosillo vd., 2023).

Mekanik, kimyasal, termal ve mekano-termal nosiseptörlerden gelen sinyaller, ağırlıklı olarak A δ lifler aracılığıyla omuriliğin dorsal boynuzuna iletilir. Akut ve keskin ağrıdan sorumlu olan bu liflerin ateşleme eşiği düşük ve iletim hızları yüksektir. Dolayısıyla “hissedilen ilk acının” iletilmesinden sorumludurlar. Ayrıca ağrının lokalizasyonunu sağlarlar ve ağrıya ortaya çıkan refleksler için de afferent yol oluştururlar. A δ lifleri çoğunlukla Rexed lamina I’de sonlanır ve nörotransmitter olarak da glutamat salıverirler (Nagi vd., 2019; Lee ve Neumeister, 2020).

Kimyasal veya termal uyaranlara yanıt veren polimodal nosiseptörler ise sinyallerini esas olarak C lifleri aracılığıyla dorsal boynuzda iletilirler. C liflerinin iletim hızı yavaştır ve çoğunlukla yavaş başlangıçlı, uzun süreli, künt, derin ve zonklayıcı nitelikteki ikincil ağrıdan sorumludurlar. Bu liflerin genellikle geniş reseptif alanlara sahip olmaları, taşıdıkları ağrı uyaranının lokalizasyonunun iyi yapılamamasına neden olur. A δ lifleriyle karşılaştırıldığında C liflerinin ateşleme eşiği daha yüksektir. Ancak nosiseptif uyaranlar C liflerinin duyarlılığını artırabilir ve ateşleme eşiklerini düşürebilirler (Lee ve Neumeister, 2020). C lifleri daha ziyade dorsal boynuzdaki yüzeyel laminalarda (lamina I ve II) sonlanırlar (Erzurumlu vd., 2019) ve nörotransmitter olarak da P maddesi salıverirler. Omurilik içinde sonlanan primer afferent nöronlardan aspartat ve vazoaktif peptit gibi diğer bazı nörotransmitterler de serbestlenebilmektedir (Lee ve Neumeister, 2020).

Derideki mekanoseptörlerden gelen kalın A β lifleri dorsal boynuzun derinindeki lamina III ve V’de; iç organlardan gelen visseral aferentler ise lamina I, V-VII ve X’da sonlanırlar (Erzurumlu vd., 2019). Visseral primer afferentler genellikle "sessiz" olduklarından, korteks bu afferentlerin aksiyon potansiyellerini genellikle vücudun aynı bölümünde bulunan ve genel olarak aktif olan diğer primer afferent nöronlardan gelen sinyaller olarak yorumlar ki bu da "yansıyan ağrıya" yol açar (Answine, 2018).

Lamina I ve II beraber dorsal boynuzun yüzeyel kısmını oluştururlar. Buraya primer nosiseptif nöronlar tarafından getirilen ağrı uyaranları sekonder nöronlara iletilirken; bir yandan da modüle edilerek üst merkezlere ulaşırlar (Erzurumlu vd., 2019). Bazı primer nosiseptif nöronlar sekonder nöronlar ile ara nöronlar (internöron) aracılığıyla iletişim kurar (Cuthbert, 2023). İnternöronlar hem primer nosiseptif nöronun aksonu ile hem de sekonder nosiseptif nöronun dendritleri ile sinaps yaparlar. İnhibitör nitelikli olan ara nöronlar, modülatör etkilerini GABA ve enkefalinler aracılığı ile gösterirler. Bu nöronların salıverdikleri enkefalinler ağrı iletimini hem presinaptik hem de postsinaptik etkileri ile inhibe edebilmektedir.

Dorsal boynuzda üç tip ikinci derece nöron vardır. Bunlar nosiseptif spesifik (NS), geniş dinamik aralık (Wide Dynamic Range, WDR) ve düşük eşikli (LR) nöronlardır. Nosiseptif spesifik nöronlar lamina II ve III'te bulunur ve yüksek eşikli nosiseptif uyaranlara seçici olarak yanıt verirler. Geniş dinamik aralıklı nöronlar (WDR) lamina V ve VI'da bulunur ve bir dizi duyuusal uyarana yanıt verirler. Düşük eşikli nöronlar ise yalnızca zararsız uyaranlara yanıt veren özelliktedirler (Webb ve Steeds, 2022; Cuthbert, 2023).

Bazı ikinci sıra nöronların aksonları ipsilateral olarak daha yüksek merkezlere çıkabilirken, çoğu lamina I ve V'de bulunanlar, spinotalamik yolu oluşturmadan önce omuriliğin kontralateral tarafına doğru kıvrılırlar. Omuriliğin beyaz maddesinde anterolateral olarak uzanan bu yolak lateral ve medial olarak ikiye ayrılır (Steeds, 2009; Isa ve Chetty, 2021; Vrooman ve Youngren, 2022).

Lateral (neospinotalamik) yolak, lamina I ve V'te yer alan ve termal ve ağrı duyularına katkıda bulunan ikinci sıra nöronların aksonlarını içerir. Lifler, talamusun ventral posterolateral çekirdeğine doğru uzanır ve ağrının yeri, süresi ve yoğunluğu gibi ayırt edici yönlerini taşır. Bu diskriminasyona, postsantral girustaki birincil ve ikincil somatosensoriyel kortekslere ve serebral korteksin Sylvian fissürüne yansıyan lateral talamik üçüncü derece nöronlar aracılık eder (Isa ve Chetty, 2021; Cuthbert, 2023).

Medial (paleospinotalamik) yolak liflerinin aksonları lamina I'de bulunur ve talamusun medial, intralaminer ve posterior çekirdeklerinde sonlanır (Cuthbert, 2023; Gümüsel vd., 2024). Spinoparabrakiyal sistemden gelen projeksiyonlar aynı zamanda insula, hipokampus, amigdala, anterior singulat girus ve prefrontal kortekse yansıyan medial

talamik üçüncü derece nöronlar aracılığıyla ağrının otonomik ve duygusal yönlerine aracılık etmekten sorumludur (İsa ve Chetty, 2021).

Diğer çıkıcı yollar arasında; ağrıya karşı uyanca (arousal) ve otonomik tepkilere aracılık ettiği düşünülen spinoretiküler yolak; nöronları periakvaduktal gri maddeye (PAG) yansıtan spinomesensefalik yolak; hipotalamusu harekete geçiren ve duygusal davranışı uyandıran spinohipotalamik yolak ve çaprazlanmadan lateral servikal çekirdeğe doğru yükselen spinoservikal yolak sayılabilir. Dorsal kolonda hafif dokunma ve propriyosepsiyon taşıyan bazı lifler de ağrıya yanıt verebilir ve bu lifler medial ve ipsilateral olarak yükselir (İsa ve Chetty, 2021; Vrooman ve Youngren, 2022; Gümüşel vd., 2024).

Ağrı yolları **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir (Yam vd., 2018).

2.5.3 Modülasyon

Ağrı sinyallerinin modülasyonu, çıkıcı yolak boyunca ilerleyen nosiseptif sinyalin yoğunluğunun değiştirilmesi anlamına gelir. Modülasyon olayı, primer nosiseptif nöron, dorsal kök ve daha yüksek beyin merkezleri aracılığıyla ağrı iletiminin tüm seviyelerinde; periferik veya merkezi olarak gerçekleşebilir (Yam vd., 2018). Modülasyon olayı, ağrı iletimini kolaylaştırabildiği gibi zorlaştırabilir (Cuthbert, 2023).

Periferik modülasyon

Nosiseptörlerin sensitizasyonu, ateşleme eşiğinde azalmaya, aynı uyaran yoğunluğuna deşarj frekansında artışa, tepki süresinde azalmaya ve uyarı artık mevcut olmasa bile spontan ateşlemeye neden olabilir. Tüm bunlar primer hiperaljezi ile sonuçlanır (Vrooman ve Youngren, 2022; Cuthbert, 2023). Sekonder hiperaljezi ise P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid salınımına bağlı olarak ortaya çıkar ve yaralanma bölgesinde kızarıklık ve lokal doku ödemi ile karakterizedir. P maddesi, mast hücrelerinden histamini ve trombositlerden serotoninini degranüle eder; aynı zamanda güçlü bir vazodilatör ve lökositler için de kemoreaktanttır (Yam vd., 2018; Vrooman ve Youngren, 2022).

Santral modülasyon

Omurilik düzeyinde merkezi duyarlılaşmadan üç mekanizma sorumludur:

1. Wind-up ya da temporal summasyon ve sekonder WDR nöronlarının sensitizasyonu: Transdüksiyon, presinaptik terminalden P maddesi ve nörokinin A ve B salınmasına neden olur (Yam vd., 2018; Isa ve Chetty, 2021). Söz konusu nöromediyatörler postsinaptik membranda uzun süreli depolarizasyon meydana getirirler ve bu durum postsinaptik depolarizasyonların summasyonu ile sonuçlanır (Yam vd., 2018; Vrooman ve Youngren, 2022). Membran yeterince depolarize olduğunda, postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün fizyolojik magnezyum bloğu ortadan kalkar. Böylece glutamat, reseptörüne bağlanarak iyon kanalının açılmasını ve büyük bir kalsiyum akışının oluşturmalarını sağlar (Yam vd., 2018). NMDA reseptörünün aktivasyonu ile *medulla spinalis*'te eksitator amino asitlerin salınmasını kolaylaştıran nitrik oksit oluşur (Cuthbert, 2023).

2. Komşu nöronların daha önce tepki vermedikleri nosiseptif ve non-nosiseptif uyarılara duyarlı hale gelmeleri ile dorsal boynuzda reseptör alanın genişlemesi (Vrooman ve Youngren, 2022).

3. Hem ipsilateral hem de kontralateral olarak gözlenen fleksiyon reflekslerinde artış (Vrooman ve Youngren, 2022).

Ağrının baskılanması ise daha yüksek merkezlerden kaynaklanan supraspinal inhibisyon, A β kollaterallerindeki aktivite ve endojen opioidler, kannabinoid sistem, gama-aminobütirik asit (GABA) ve glisin gibi inhibitör amino asitlerin segmental (spinal) inhibisyonu ile ilişkilidir (Steeds, 2009; Vrooman ve Youngren, 2022).

PAG ağrının supraspinal inhibisyonunda rol oynayan önemli bir merkezdir. PAG, talamus, hipotalamus ve korteksten aldığı girdilerin yanı sıra spinotalamik sistemden de kollateraller alır (Yam vd., 2018; Cuthbert, 2023). Serebral korteks ve spinotalamik yolaktaki sinyaller, orta beyinde PAG'dan geçerken burada bir aksiyon potansiyeline neden olurlar. Daha sonra pons'a (*locus coeruleus*) ve medulla'ya (*locus raphe magnus*) iletilen bu sinyal, dorsolateral yol boyunca omuriliğe ilerler ve primer ve sekonder nosiseptif nöronlar arasındaki sinapsın yakınındaki bir internöronda sonlanır. İternöronlar tarafından gönderilen inhibitör sinyaller, primer nosiseptif nöron terminallerinden glutamat ve P maddesi salınımını azaltarak ve sekonder nosiseptif

nöronlarda eksitatör postsinaptik potansiyelleri zayıflatarak beyne giden ağrı sinyallerini modüle ederler. Bu süreçte endojen opioidler (enkefalinler) başta olmak üzere, noradrenalin ve serotonin gibi nöromediyatörler görev alır (Answine, 2018).

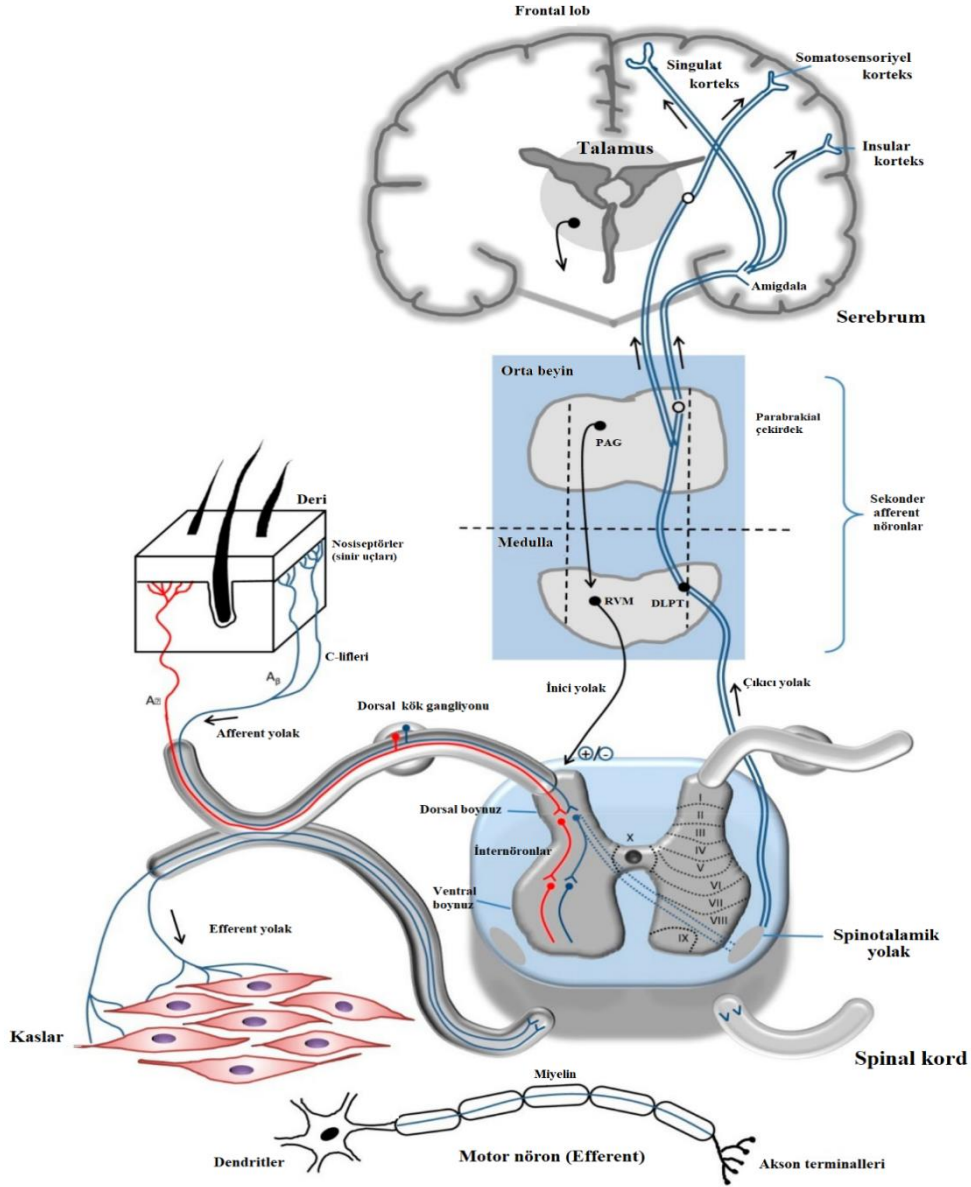
Diğer yandan lamina II inhibitör internöronlarının, derinin non-noksiyus A β afferentlerinin uyarılmasıyla doğrudan veya dolaylı olarak (uyarıcı internöronlar yoluyla) aktive edilebileceği ve bunun da C lifi afferentlerindeki iletimi baskılayarak ağrıyı bloke edebileceği öne sürülmüştür (Steeds, 2009; Isa ve Chetty, 2021; Vrooman ve Youngren, 2022). Söz konusu kapı kontrol teorisi, ağrılı bölgenin ovulmasının ve ağrı tedavisinde transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) kullanılmasının temelini oluşturmaktadır (Steeds, 2009; Cuthbert, 2023).

Ağrı yollarının modülasyonunda endojen kannabinoid sistemin de etkinlik gösterebildiği bilinmektedir. Endokannabinoidler'in bu modülasyonu supraspinal, spinal ya da periferik nöronlardaki CB1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla gerçekleştirdikleri rapor edilmiştir (Gümüşel vd., 2024).

Opioiderjik sistemin ağrı modülasyona ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Opioidler, primer afferent nosiseptörlerin presinaptik terminallerindeki reseptörleri aracılığıyla kalsiyum kanallarının dolaylı blokajına ve potasyum kanallarının açılmasına neden olurlar (Sasaguri vd., 2018). Presinaptik terminallerde kalsiyum girişinin ve potasyum çıkışının inhibisyonu, nöronun hiperpolarizasyona ve dolayısıyla ağrılı uyararı ileten nörotransmitterin salınımının inhibisyonuna neden olur. Dorsal boynuzda supraspinal inisiyasyonun aktivasyonuna bağlı olarak salınan opioidler stresli durumlarda bile ağrıyı hafifletebilirler (Ossipov vd., 2014; Bannister ve Dickenson, 2016).

Şekil 2.1

Ağrı Yolakları (Yam vd., 2018)



2.5.4 Persepsiyon

Persepsiyon, nosiseptif sinyalin beyinde ilgili korteksler tarafından algılanması ile meydana gelir. Kişinin ağrılı uyarının bilincine varması ile durum nosisepsiyondan ağrıya doğru evrilmiş olur (Answine, 2018).

Serebral kortekse projekte olan üçüncü derece nöronların taşıdığı bilgilerin işlenmesinde anahtar alan, beyin ile sinir sisteminin geri kalanı arasında röle istasyonu görevi gören talamus'dur. Anterior singulat korteks, insular korteks, birincil ve ikincil somatosensoriyel korteks ve prefrontal korteks bu süreçte yer alan kortikal alanlardandır (Isa ve Chetty, 2021; Cuthbert, 2023). Anterior singulat korteks dikkat, karar verme ve motivasyon gibi ağrı algısının bilişsel yönleriyle; insula ise ağrının duygusal yönleriyle, örneğin ağrıyla ilişkili hoşnutsuzluk duygusu veya acı duyma ile ilgilidir. Somatosensoriyel korteks dokunma, sıcaklık ve ağrı bilgilerini işler. Son olarak prefrontal korteks de ağrı algısının modülasyonunda rol oynar ve ağrı deneyiminin yoğunluğunu ve hoş olmayan hissini etkileyebilir (Gonzalez-Hermosillo vd., 2023).

Üçüncü derece nöronlardan gelen kombine girdiler ağrı bilincinin, algısının ve ağrıya karşı davranışsal tepkinin ortaya çıkmasını sağlar. Söz konusu kombine girdiler nedeniyle nosiseptif sinyalin yorumlanması sübjektiftir. Biyolojik ve çevresel faktörlerin yanı sıra kişinin beklentilerine ve geçmiş deneyimlerine de bağlıdır. Persepsiyonu duygusal ve motor tepkiler izler (Answine, 2018; Isa ve Chetty, 2021; Cuthbert, 2023).

2.6 Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Analjezik ilaçları opioid ve nonopiooid analjezik ajanlar olmak üzere iki sınıfa ayırmak mümkündür (Queremel ve Davis, 2025).

2.6.1 Opioid ajanlar

Opioidler, *Papaver somniferum* bitkisinin olgunlaşmamış kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilen lateksin (opium, afyon) içinde bulunan doğal bitki alkaloidlerine yapısal benzerliği olan geniş bir ilaç sınıfıdır (LiverTox, 2020). Tarihte opiumu ağrı kesici olarak ilk kullanan, Yunan doktor Galen'dir (Erdine, 1999; Funk, 2001).

Opioidler şiddetli ağrıyı tedavi etmekte yaygın olarak kullanılan etkin analjezik ilaçlardır (Zöllner ve Stein, 2007; Smith, 2012). Morfin, opioid analjeziklerin prototipidir (Kanjhan, 1995). Opioidlerin hem akut hem de kronik ağrı tedavisi için endikasyonları olmasına rağmen, beklenen faydaların risklerden daha ağır basması durumunda kullanılmaları tercih edilir. Opioidlerin yalnızca şiddetli ağrıyı tedavi etmek için; mümkün olan en düşük etkin dozda ve en kısa süre ile kullanılmaları gerekir (Guy vd., 2017; Aubrun vd., 2019; Chakote ve Guggenheimer, 2019; Cohen vd., 2023).

- ✓ Opioid peptidler etkilerini opioid reseptörlere bağlanarak gösterirler (Funk, 2001; Ferdousi ve Finn, 2018). Klinik açıdan önemli opioidlerin çoğunluğu öncelikli olarak "mü reseptörleri" üzerine etki eder ve bu nedenle "mü agonistleri" olarak kabul edilirler (Trescot vd., 2008). Bununla birlikte, opioidler kappa, delta ve sigma reseptörler üzerine de etki edebilirler. Opioiderjik reseptörlerin hepsi G proteinine bağlı reseptörlerdir. Hangi reseptörün aktive edildiğine bağlı olarak spinal ve supraspinal analjezi gibi farklı fizyolojik etkiler meydana gelir (Queremel ve Davis, 2025).

Opioidler etkilerini hem presinaptik hem de postsinaptik nöronlar üzerinde gösterirler. Presinaptik etkileri ile nosiseptif afferent sinirlerdeki kalsiyum kanallarını bloke eder ve böylece P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını engellerler. Postsinaptik olarak ise potasyum kanallarının aktivitesini artırır, böylece hücre zarlarını hiperpolarize eder ve nosiseptif nörotransmisyonu oluşturmak için gereken aksiyon potansiyelinin eşliğini yükseltirler (Zöllner ve Stein, 2007; Cohen vd., 2023).

Opioidlerin neden olabildiği bazı önemli sistemik yan etkiler aşağıda verilmiştir (Ossipov vd., 2004; Zöllner ve Stein, 2007; Cohen vd., 2023).

- ✓ Disfori/öfori
- ✓ Sedasyon
- ✓ Miyozis
- ✓ Kabızlık
- ✓ Bradikardi
- ✓ Bulantı ve kusma
- ✓ Solunum depresyonu
- ✓ İskelet kaslarında sertlik
- ✓ Kronik uygulamaya bağlı olarak tolerans gelişimi
- ✓ Kronik uygulamaya bağlı olarak fiziksel bağımlılık gelişimi

Opioidler aşırı doz uygulandıklarında şiddetli solunum depresyonu nedeniyle ölüme yol açabilirler. Değişen mental durum, bradipne ve daralmış göz bebekleri opioid toksisitesinin belirtileridir. Solunum depresyonu olan hastalarda nalokson kullanımı endikedir. Nalokson intravenöz, intramüsküler veya intranazal olarak verilebilen ve 30-60 dakika boyunca etki gösteren bir ajandır (Cohen vd., 2023; Oelhaf vd., 2024).

Opioidlerin başlıca kontrendikasyonları şöyle sıralanabilir (Cohen vd., 2023);

- ✓ Şiddetli solunum dengesizliği
- ✓ Akut zihinsel dengesizlik veya yüksek intihar riski
- ✓ QTc aralığının 500 milisaniyenin üzerinde olması (metadon için)
- ✓ Ailede ve/veya kişisel madde bağımlılığı öyküsü
- ✓ Yapısal olarak benzer olan diğer opioidlere karşı tahammülsüzlük, ciddi yan etkiler veya etkisizlik
- ✓ Böbrek veya karaciğer yetmezliği

2.6.2 Nonopioid analjezik ajanlar

2.6.2.1 Asetaminofen (parasetamol)

Asetaminofen hafif - orta şiddette ağrının tedavisinde ve ateşin düşürülmesinde kullanılır (Jóźwiak-Bebenista ve Nowak, 2014; Finnerup, 2019; Gerriets vd., 2024). Bu ilaç NSAİİ'lerden farklı olarak antiinflamatuvar özelliklerden yoksundur. Kesin etki mekanizması henüz bilinmemekle birlikte siklooksijenaz-1(COX-1) veya siklooksijenaz(COX-2) enzimlerinin aktif bölgesine bağlanmaz. Bununla birlikte, asetaminofen'in COX-1'in COX-3 olarak da bilinen farklı bir varyantını inhibe ettiği ileri sürülmüştür.

COX yolağının azalmış aktivitesinin, SSS'de PG sentezinin azalmasına yol açtığı; böylece analjezik (serotonerjik inhibitör yollar) ve antipiretik (hipotalamik ısı düzenleme merkezi) etkileri indüklediği ileri sürülmüştür (Chandrasekharan vd., 2002; Botting ve Ayoub, 2005; Jóźwiak-Bebenista ve Nowak, 2014; Gerriets vd., 2024).

Asetaminofen doğru kullanıldığında güvenli ve etkili bir ilaçtır. Oral veya rektal yolla uygulandığında döküntü veya aşırı duyarlılık reaksiyonları, hematolojik etkiler (anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni), nefrotoksisite, metabolik bozukluklar ve elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperglisemi gibi) gibi yan etkilerden herhangi birine neden olabilir. İ.v. uygulamaya bağlı yan etkiler arasında bulantı, kusma, pruritus, kabızlık ve karın ağrısı bulunur (Gerriets vd., 2024).

Pediyatrik hastalarda, uygulama yolundan bağımsız olarak, en yaygın yan etkiler bulantı, kusma, ajitasyon, kabızlık, pruritus ve atelektazidir (Queremel ve Davis, 2025).

Asetaminofen, hastanın etken maddeye veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığının olması, şiddetli karaciğer yetmezliği veya şiddetli aktif karaciğer hastalığı bulunması durumlarında kontrendikedir (Gerriets vd., 2024; Hayward vd., 2016). Diğer yandan bu ilaç gebelikte kontrendike değildir.

2.6.2.2 *Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler)*

Hafif - orta şiddette ağrının tedavisi ve inflamasyon ile ilişkili ağrı ve ateşin düşürülmesi için kullanılırlar. Aspirin'in antiplatelet etkinliği nedeniyle miyokard enfarktüsünün profilaksisi için kullanımı örneğinde olduğu gibi bazı NSAİİ'lerin ağrıyla ilişkili olmayan başka endikasyonları da vardır (Finnerup, 2019; Ghlichloo ve Gerriets, 2023).

NSAİİ'lerin birincil etki mekanizması COX enziminin ve PG sentezinin inhibisyonudur. Bu gruptaki ilaçlar kimyasal yapılarına ve seçicilik özelliklerine göre şu şekilde kategorize edilirler: **asetillenmiş salisilatlar** (aspirin), **asetillenmemiş salisilatlar** (diflunisal), **propiyonik asitler** (ibuprofen, naproksen), **asetik asitler** (indometasin, diklofenak), **antranilik asitler** (meklofenamat, mefenamik asit), **enolik asitler** (meloksikam, piroksikam), **naftilalanin** (nabumeton) ve **seçici COX-2 inhibitörleri** (selekoksib, etorikoksib). Çoğu NSAİİ, her iki COX izoformunu da (COX-1 ve COX-2) çok az seçicilikle inhibe eder. Ancak, farklı izoformlara olan afinitelerine göre (örneğin, aspirin ve koksibler) farklı derecelerde antiinflatuar, analjezik ve antipiretik etkiler gösterebilirler. Bu nedenle, örneğin, düşük doz aspirin antiplatelet etki gösterirken, yüksek dozlar analjezik etki gösterir (Brooks ve Day, 1991; Munir vd., 2007; Ghlichloo ve Gerriets, 2023).

NSAİİ'ler arasında, eşlik eden hastalıklar ve kanama riski gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak seçim yapılır. Ayrıca, farklı NSAİİ'lere verilen yanıtlar hastalar arasında değişebilir. Tedavinin mümkün olan en düşük etkili doz ile en kısa sürede yapılması tercih edilmelidir (Queremel ve Davis, 2025).

NSAİİ'ler GİS (mide bulantısı, iştahsızlık, dispepsi, karın ağrısı, ülser, gastrointestinal kanama, perforasyon, kabızlık, ishal gibi); kardiyovasküler sistem (hipertansiyon, anti-hipertansif ilaçların etkinliğinde azalma, trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, morarma eğilimi ve kanama gibi); boşaltım sistemi (tuz ve su tutulumu, böbrek fonksiyonlarının bozulması, ödem, diüretik ilaçların etkinliğinin azalması, urat atılımının azalması, hiperkalemi, analjezik nefropati gibi) ve SSS (baş ağrısı, baş

dönmesi, vertigo, konfüzyon, depresyon, nöbet eşiğinin düşmesi) ile ilgili yan etkilere neden olabilirler. Ayrıca bu ilaçlar ile aşırı duyarlılık reksiyonları (vazomotor rinit, astım, ürtiker, kızarma, hipotansiyon, şok) ve hepatotoksisite de görülebilir (Munir vd., 2007; Finnerup, 2019; Ghlichloo ve Gerriets, 2023).

Aşırı duyarlılık, NSAİİ kullanımı için önemli bir kontrendikasyondur. Bu grup ilaçlardan kaçınmayı, askıya almayı veya dikkatli kullanımı gerektirebilecek bazı durumlar şunlardır (Munir vd., 2007; Finnerup, 2019):

- ✓ 50 yaşın üzerinde ve gastrointestinal hastalık/kanama aile öyküsüne sahip olmak
- ✓ NSAİİ kullanımına bağlı olarak önceden GI sorun öyküsü bulunmak
- ✓ Peptik ülser, GI kanama öyküsü
- ✓ Kontrolsüz hipertansiyon
- ✓ Böbrek hastalığı
- ✓ İrritabl bağırsak sendromu
- ✓ İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- ✓ Koroner arter baypas ameliyatı
- ✓ Gastrik bypass ameliyatı
- ✓ Üçüncü trimesterdeki gebelik
- ✓ İnme, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği (aspirin hariç)

2.6.2.3 Antidepresan İlaçlar

Seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve trisiklik antidepresanlar (TSA) çeşitli nöropatik ağrı durumlarında etkinlik gösterirler ve birinci basamak tedavi olarak önerilirler (Attal, 2019). Bu ilaçlar arasında, özellikle duloksetin'in ve amitriptilin'in analjezik etkinlikleri oldukça iyi bilinmektedir. Bu ilaçlar fibromiyalji ve kronik kas-iskelet ağrısı gibi diğer patolojiler için de endikedirler. Ayrıca, amitriptilin gibi bazı antidepresanlar migren ve gerilim tipi baş ağrıları için profilaktik tedavi olarak da önerilmektedir. Her iki farmakolojik grup da, yalnızca ağrısı olan hastalardan daha çok depresif semptomları ve komorbidit ağrısı olan hastalarda etkilidirler (Attal, 2019; Finnerup, 2019).

Hem TSA'lar hem de SNRI'ler, etkilerini sinaptik aralıkta nörotransmitterin geri alımını inhibe ederek gösterirler. Serotonin ve noradrenalinin geri alımının inhibisyonu, SSS'deki inisi inhibitör analjezik yollarının etkinliklerini artırır. TSA'lar ayrıca kolinerjik, histaminerjik, β_2 -adrenerjik ve opioidergik reseptörler, NMDA reseptörleri ve sodyum kanalları üzerinde de etkilidirler (Scarborough ve Smith, 2018; Attal, 2019; Finnerup, 2019).

Antidepresan ilaçlardan amitriptilin değişen zihinsel durum, aritmiler, kabızlık, libidoda azalma, baş dönmesi, uyuşukluk, ağız kuruluğu, baş ağrısı, hiperhidroz, intihar düşüncesinde artış, idrar retansiyonu, mide bulantısı, ortostatik hipotansiyon, titreme ve kilo alımı gibi istenmeyen etkilere yol açabilir. Duloksetin kullanımı ile de mide bulantısı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, uyuşukluk, baş dönmesi, karın ağrısı, kabızlık, kan basıncında yükselme ve intihar düşüncelerinde artış görülebilir (Wright ve Rizzolo, 2017; Attal, 2019; Finnerup, 2019).

Amitriptilin'in başlıca kontrendikasyonları hipersensitivite, 14 gün içinde monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile eş zamanlı uygulama, sisaprid ile birlikte uygulama, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, aritmi, akut kalp yetmezliği ve ciddi karaciğer bozukluğu olarak sıralanabilir (Queremel ve Davis, 2025).

Duloksetin'in başlıca kontrendikasyonları ise şunlardır: aşırı duyarlılık, karaciğer bozukluğu, şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı, 14 gün içinde MAOI ile eş zamanlı uygulama, linezolid, tiyridazin, metilen mavisi veya güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, kontrolsüz dar açılı glokom. Duloksetin, Duloksetin hipertansiyonu veya kalp hastalığı olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır (Scarborough ve Smith, 2018; Attal, 2019; Finnerup, 2019).

2.6.2.4 Antiepileptik ilaçlar

Birkaç antiepileptik ilacın nörotransmitter salınımını veya nöronal ateşlemeyi azaltarak analjezik etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Ağrı tedavisinde kullanılan en yaygın antiepileptikler gabapentin ve pregabalin'dir (Finnerup, 2019). Gabapentin özellikle yetişkinlerde postherpetik nevralji ve nöropatik ağrının; pregabalin ise diyabetik periferik nöropati veya omurilik yaralanması, postherpetik nevralji ve fibromiyalji ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır. Okskarbazepin ve karbamazepin ise

trigeminal veya glossofaringeal nevraljinin tedavisinde etkilidir (Queremel ve Davis, 2025).

Hem gabapentin hem de pregabalin, nöropatik ağrısı olan hastalarda aşırı eksprese edilen voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha\delta$ alt biriminin ligandlarıdır. Bu ilaçlar kalsiyum bağımlı eksitator nörotransmitter salınımını azaltarak, nöronal uyarılabilirliği azaltırlar (Colloca vd., 2017; Finnerup, 2019).

Gabapentin'in en yaygın yan etkileri baş dönmesi, uyuşukluk, ataksi, periferik ödem ve konfüzyondur. Daha ciddi yan etkiler ise anafilaksi, intihar eğilimi, depresyon, ateş, enfeksiyon, Steven-Johnson sendromu, anjiyoödem, eritema multiforme ve rabdomiyoliz olarak sıralanabilir (Kukkar vd., 2013; Yasaei vd., 2024). Pregabalin kullanımı ise baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, periferik ödem, mide bulantısı, kilo alımı, yönelim bozukluğu, bulanık görme ve intihar düşüncelerinde artışa yol açabilir (Finnerup, 2019).

Gabapentin ve pregabalin için belirlenmiş tek kontrendikasyon, etken madde veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılıktır. Ancak, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar için doz ayarlanması gereklidir (Finnerup, 2019).

2.6.2.5 Lokal anestezikler

Bu sınıfta en sık kullanılan ilaçlardan biri olan lidokain postherpetik nevralji için FDA tarafından onaylanmıştır ve periferik nöropatik ağrı için de önerilir (Finnerup vd., 2015; Finnerup, 2019). Diğer lokal anesteziklerde olduğu gibi, lidokain sinir hücresi zarlarının iç yüzeyindeki sodyum iyon kanallarını inhibe ederek nöron zarını stabilize eder, böylece ağrı iletimi bozulur (Beecham vd., 2024).

Lidokain, uygulama yerinde ağrı, kaşıntı, eritem ve cilt tahrişine neden olabilen bir ilaçtır (Finnerup, 2019). Bu ilaç, amid tipi herhangi bir lokal anesteziğe veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (Beecham vd., 2024).

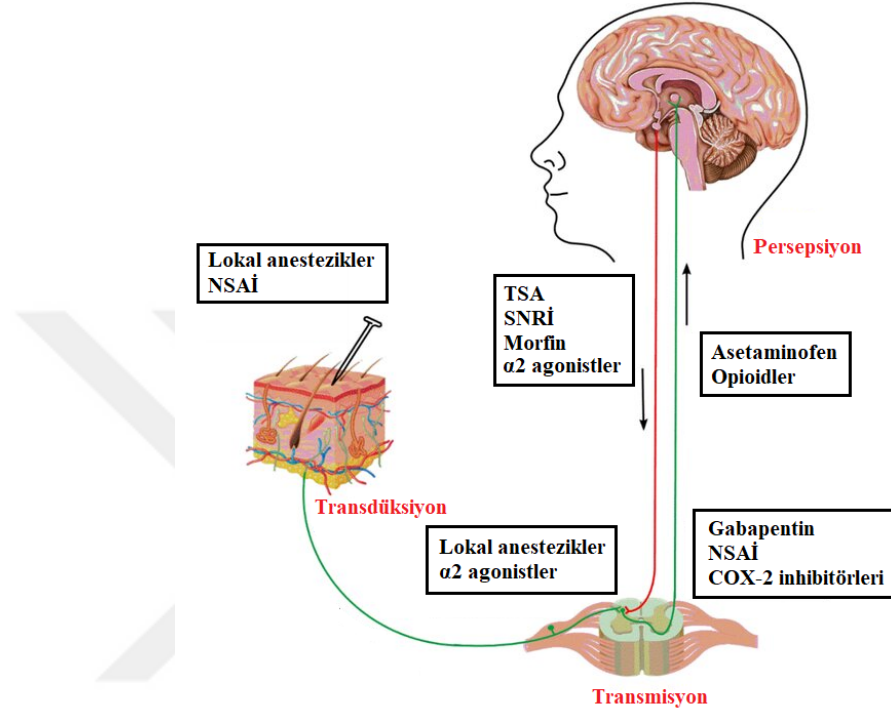
2.6.2.6 Adrenerjik İlaçlar (α -Adrenerjik Blokörler)

Bu gruptaki ilaçlar öncelikle sempatik aktivite aracılı ağrının tedavisinde etkilidirler (Boya, 2016).

Çeşitli ilaç gruplarının nosisepsiyonun farklı aşamalarına etkileri Şekil 2.2’de sunulmuştur (Shinu vd., 2022).

Şekil 2.2

Nosisepsiyonun Farklı Aşamalarını Etkileyen İlaçlar



2.7 Eucalyptus Türleri

Eucalyptus, Mersingiller (Myrtaceae) familyasından 700'den fazla türü olan çiçekli bir bitki cinsidir. *Eucalyptus* cinsinin *E. globulus*'tan başka *E. camaldulensis*, *E. incrassata*, *E. microtheca*, *E. rostrata*, *E. griffithsii*, *E. torquata*, *E. bicolor*, *E. smithii*, *E. radiata*, *E. polybractea*, *E. viridis*, *E. dives*, *E. citriodora*, *E. staigeriana*, *E. campanulata* ve *E. gomphocephala* gibi türleri de vardır (Al Snafi, 2017).

Eucalyptus türü bitkiler başta yaprakları olmak üzere, birçok kısımlarında çeşitli özelliklerde uçucu yağlar içerirler. Dünya çapında yaklaşık 900 türü bulunan *Eucalyptus*'un, 300'den fazla türünün yapraklarından uçucu yağ elde edilebildiği bilinmektedir (Pino vd., 2002). Ökalyptus uçucu yağı ilk kez 1907 yılında Parker isimli bir araştırmacı tarafından kayda alınmıştır (Parker, 1907).

Taze *Eucalyptus* yapraklarından elde edilen uçucu yağların ana bileşenin 1,8-sineol olduğu ve 1,8-sineol içeriğinin bitkilerde genellikle %54-95 arasında değiştiği rapor

edilmiştir. Bununla birlikte 1,8-sineol içermeyen bazı *Eucalyptus* türlerinin de bulunduğu bilinmektedir. *Eucalyptus* türlerinde 1,8-sineol ile birlikte bulunan en yaygın bileşenler α -pinen, β -pinen, mirsen, α -fellandren, *p*-simen, limonen, γ -terpinen ve terpinolen gibi monoterpen hidrokarbonlar; terpinen-4-ol ve α -terpineol gibi monoterpenler; globulol gibi seskiterpenler; α , β , γ ödesinol olarak rapor edilmiştir (Betts, 2000; Baranska vd., 2005).

Ökalyptus uçucu yağının tıp, endüstri ve parfümeri alanlarında geniş kullanımı olduğu bilinmektedir.

Özellikle taze ve kurutulmuş yapraklardan ve dal uçlarından elde edilen uçucu yağlar tıbbi amaçla kullanılmaktadır (Pearson, 1993). Tıbbi *Eucalyptus* yağının elde edildiği türler *Eucalyptus globulus* (Çin, Portekiz, İspanya, Hindistan, Brezilya, Bolivya, Uruguay, Paraguay), *E. smithii* (Güney Afrika, Svaziland ve Zimbabwe), *E. radiata* (Güney Afrika ve Avustralya), *E. camaldulensis* (Nepal), *E. polybractea* (Avustralya), *E. viridis* (Avustralya) ve *E. dives* (Avustralya) olarak sıralanabilir. Tıbbi amaçlı yağlar, Avrupa ve İngiliz Farmakopeleri tarafından “% 70’ten az olmayacak şekilde sineol içerir” biçiminde tanımlanmıştır (Santos ve Rao, 1997; Tisserand ve Young, 2014).

Ökalyptus uçucu yağları inhalasyon solüsyonlarında, burun spreylерinde, gargara ve pastillerde dekonjestan ve antiseptik olarak kullanılmıştır (Pearson, 1993). Aromaterapide de kullanılan bu uçucu yağların çocuklarda oral yolla kullanımında nazal mukoza iritasyonu, bulantı, kusma, kas güçsüzlüğü ve taşikardi gibi bazı yan etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir. Yüksek doz uygulamalarda baş ağrısına neden olduğu bildirilmiştir. Sıçanlar ile yapılan prelinik bir çalışmada ise ödeme sebep olduğu ileri sürülmüştür (Santos ve Rao, 1997; Tisserand ve Young, 2014).

Parfümeride kullanılan Ökalyptus yağı *E. citriodora* ve *E. staigeriana*’dan; endüstriyel ökalyptus yağı ise *E. dives* (Güney Afrika ve Avustralya) ve *E. campanulata*’dan (Avustralya) üretilmektedir (Coppen ve Hone, 1992). Parfümeride ve tatlandırıcı olarak kullanılan yağlar yüksek oranda sitronellal (limon kokusu) ve geranil asetat (gül kokusu) içerirken; endüstriyel yağlar ana bileşenler olarak piperiton ve fellandren içermektedir (Pearson, 1993).

Türkiye’de yapraklarından uçucu yağlar elde edilen *Eucalyptus* türleri arasında *E. globulus*, *E. viminalis*, *E. amygdalina* ve *E. camaldulensis* bulunmaktadır. Tarsus Karabucak ormanında *Eucalyptus globulus* bitkilerine rastlansa da ülkemizde daha ziyade yaygın olan *Eucalyptus* türleri, *E. camaldulensis* ve *E. grandis*’dir. 1900’lü yılların sonlarında, uygun rektifikasyon metodunun kullanılması ile *E. camaldulensis*’in uçucu yağından yararlanmanın mümkün olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, yapılan çalışmalar Tarsus’da yetiştirilen *E. bicostata* Maiden, *E. bridgesiana*, *E. globulus*, *E. leucoxylon*, *E. maideni*, *E. sideroxylon*, *E. citriodora* ve *E. macarthuri* uçucu yağlarından da yararlanılabileceğini ortaya koymuştur (Sezik, 1976; Başer vd. 1998). *Eucalyptus* türlerinden Kasım ayında numuneler alınarak yapılan distilasyonlar ile elde edilen uçucu yağlar değerlendirildiğinde; *E. globulus*’un % 2.71 ile en yüksek uçucu yağ verimine, *E. camaldulensis* yapraklarının ise % 0.86 ile en düşük uçucu yağ verimine sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *E. grandis* yapraklarının uçucu yağ verimi % 1.07 olarak bildirilmiştir (Tombul, 2011). Yapılan çalışmalar *Eucalyptus* türlerinin GİS, ağız/diş ve deri sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Blumenthal vd., 1998; Blaschek vd., 2007; Adeniyi vd., 2009). Bitkiden elde edilen uçucu yağın ve diğer ürünlerin antioksidan (Rahimi-Nasrabadi vd., 2013), antimikrobiyal (Suliman ve Al-Dulimi, 2008; Rahimi-Nasrabadi vd., 2013; Salem vd., 2015), antiparaziter/insektisit (Batish vd., 2008), antikanser (Mubarak vd., 2015), immunstimulan (Serafino vd., 2008), antidiyabetik (Akinmoladun vd., 2023; Maurya vd., 2023), antiinflamatuvar ve analjezik (Atta ve Alkofahi, 1998; Santos ve Rao, 2000; Silva vd., 2003; Lourens vd., 2004; Chao vd., 2005) etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

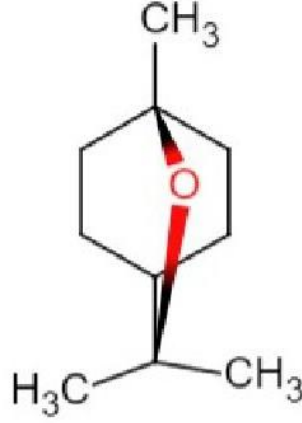
2.8 1,8-Sineol

1,8-sineol (ökaliptol), *Eucalyptus*, *Croton* ve *Hyptis* dahil olmak üzere çok sayıda aromatik bitkide bulunan bir monoterpen oksittir. 1. ve 8. karbonları arasında eter köprüsü bulundurur (European Commission, 2002). Bu sekonder aktif metabolit *Thymus*, *Origanum*, *Salvia* alt-türlerinde ve *Psidium pohlianum* gibi diğer bazı bitkilerde de bulunur. *Eucalyptus* ve bazı *Cinnamomum* türlerinin % 80’e kadar 1,8-sineol içerebildiği bildirilmiştir (Shala ve Gururani, 2021; Iqbal vd., 2025).

1,8-sineol’ün kimyasal yapısı **Şekil 2.3**’de (http-1), kimyasal özellikleri ise **Tablo 2.3**’de (Croteau vd., 1994; Balacs, 1997) sunulmuştur.

Şekil 2.3

1,8-sineol'ün Kimyasal Yapısı



Tablo 2.3

1,8-sineol'ün Kimyasal Özellikleri

1,8-sineol'ün Kimyasal Özellikleri	
Kimyasal Ad	1,3,3-trimetil-2-oxabicyclo(2,2,2) octane 1,8-epoksi-p-mentan
Kapalı Formül	C ₁₀ H ₁₈ O
Molekül Ağırlığı	154.2516 g/mol
Dansite	0.925 g/cm (20 °C)
Erime Noktası	1.5 °C
Kaynama Noktası	174-177 °C
Parlama Noktası	49 °C
Çözünürlük	3.5 gram/litre (21 °C)
Fiziksel görünümü	Renksiz sıvı

1,8-sineol *E. globulus* Labill.'in primer aktif bileşenidir (Shala ve Gururani, 2021; Iqbal vd., 2025). Bu fitokimyasal hoş kokulu bitkilerde doğal olarak bulunabilmekle birlikte sentez yoluyla da üretilmektedir.

Farmakokinetik özellikleri incelendiğinde, 1,8-sineol'ün oral uygulamayı takiben ince bağırsaklarda emildiği ve daha sonra karaciğerde sitokrom P450 enzimleri (CYP 3A4/5) tarafından metabolize edildiği görülmektedir. 1,8-sineol'ün CYP 3A4/5 enzimlerini indükleme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Pass vd., 1999; Jones vd., 2008). Birincil metabolitleri olan 2 α -hidroksi ve 3 α -hidroksi-1,8-sineol idrar yoluyla atılır.

Bronşiyal sisteme ulaşan 1,8-sineol hava yollarından atılır ki bu durum enfeksiyonla ilişkili alevlenmelerin temel kaynağı olan sinüsler de dahil olmak üzere, faydalı etkilerinin tüm solunum sistemine yayılmasını sağlar (Duisken vd., 2005; Beauchamp vd., 2010; MacKenzie vd., 2023).

1,8-sineol'ün sıçanlarda oral akut LD50 değeri 2480 mg/kg vücut ağırlığı olarak bildirilmiştir. Sıçanlarda 600 mg/kg vücut ağırlığı ve üzeri dozlarda uygulandığında, karaciğer ve böbrekte lezyonlar ve vücut ağırlığında azalma ile karakterize subakut toksisite belirtilerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Hoch vd., 2023).

1,8-sineol'ün antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu fitokimyasalın güçlü serbest radikal temizleyici aktiviteye; ROS'u nötralize etme ve hücreleri oksidatif hasardan koruma yeteneğine sahip olduğu ortaya koyulmuştur (Ryu vd., 2014; Rašković vd., 2014). 1,8-sineol uygulamalarının ROS ve malondialdehit (MDA) düzeylerini azaltırken, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim aktivitelerini ve toplam antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (Cui vd., 2020).

1,8-sineol'ün lipid peroksidasyonu inhibe etme yeteneğine de sahiptir (Sefidkon vd., 2009; Moon vd., 2014). Sıçan karaciğer mikrozomları ile yapılan bir çalışmada 1,8-sineol'ün lipid peroksidasyonunun yaygın belirteçleri olan tiyobarbiturik asit reaktif maddelerin oluşumunu başarıyla inhibe ettiği gösterilmiştir (Ben-Hsouna vd., 2019). Bu bulgu, bu fitokimyasalın membranlar ve lipidler gibi hücresel bileşenleri oksidatif hasardan koruyabileceğini göstermektedir.

1,8-sineol'ün oksidatif strese ve inflamasyona karşı hücresel koruyucu tepkilerin kritik bir düzenleyicisi olan Nrf2/Keap1 sistemini aktive edici etkisinin de bu monoterpenin antioksidan aktivitesine, kısmen de olsa aracılık ettiği düşünülmektedir (He vd., 2020).

1,8-sineol'ün geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip olduğu bilinmektedir. Bu monoterpenin *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* ve *Micrococcus flavus* gibi çeşitli Gram-pozitif patojenik suşlara ve *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram-negatif suşlara karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Soković vd., 2010; Elaissi vd., 2012; Vijayakumar vd., 2020; Hoch vd., 2023). 1,8-sineol'ün antimikrobiyal etkisi esas olarak hücre zarı geçirgenliğinde artışa neden olma yeteneği ile ilişkilendirilmiştir (Adriana vd., 2013; Hąc-Wydro ve Szydło, 2016). 1,8-sineol

antibakteriyel etkinliği nedeniyle ağız hijyeninin sağlanmasında kullanılır. Diş plağı oluşumunu önleyici olarak ağız çalkalama solüsyonlarında yer alır (Murray vd., 1990; Iraj, 2000).

1,8-sineol'ün *Fusarium oxysporum*, *Fusarium sporotrichioides* ve *Aspergillus tubingensis* dahil olmak üzere çeşitli mantarlar üzerinde kaydadeğer bir antifungal; *Herpes simplex* (HSV-1, HSV-2), infeksiyöz bronşit virüsü (IBV), *influenza A* ve SARS-CoV-2 dahil olmak üzere bir dizi virüse karşı da antiviral etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Bourne vd., 1999; Elaissi vd., 2012; Morcia vd., 2012; Hoch vd., 2023). Bu monoterpenin insektisit aktivite gösterdiği (Jang vd., 2005; Traboulsi vd., 2005) ve saç bitine (*Pediculus humanus capitis*) karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (Yang vd., 2004; Toloza vd., 2006).

1,8-sineol GİS üzerine etkileri yönünden de araştırılmış bir fitokimyasaldır. Wistar sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 1,8-sineol'ün etanol, etanol/HCl ve indometasin tarafından oluşturulan gastrik lezyonları etkili bir şekilde önlediği ortaya koyulmuştur. 1,8-sineol'ün antiülser aktivitesinin PG ve/veya mukus üretiminin artışı ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu monoterpen'in kronik ülser modelinde mide lezyonlarını azalttığı; glandüler hücrelerde mukus seviyelerinin rejenerasyonunu ve restorasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Rocha- Caldas vd., 2015). Diğer yandan 1,8-sineol'ün gastrointestinal hipermotilite üzerinde inhibitör etkisi olduğu ve antidiyareik etkinlik potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür (Jalilzadeh-Amin ve Maham, 2015).

Diyabetik sıçanlar üzerinde yürütölen çalışmalarda 1,8-sineol'ün hiperglisemi ve insölin duyarlılığını iyileştirmede umut verici bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkilerin bileşimin pankreas β -hücrelerinin işlevselliğini artırma yeteneğinden kaynaklanabileceği düşünölmüştür (Mahdavifard ve Nakhjavani, 2022). Yapılan çalışmalar, 1,8-sineol'ün db/db farelerde kan glikoz seviyelerini, glioksalaz 1'i aktive ederek düşürdüğu ve çeşitli glikozile ürünlerin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Kim vd., 2017; Mahdavifard ve Nakhjavani, 2022). Bu fitokimyasalın zebra balığı ateroskleroz modellerinde lipit düşürücü etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir (Cho, 2012). Diğer yandan, 1,8-sineol'ün TGF- β 1 (dönüştürücü büyüme faktörü beta-1)'i modöle ederek, diyabete bağlı böbrek disfonksiyonu belirteçlerini azalttığı ve renal hasarı iyileştirici etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Kim vd., 2017; Mahdavifard ve

Nakhjavani, 2022). Tüm bu bulgular, 1,8-sineol'ün çeşitli diyabetik komplikasyonlara karşı terapötik bir potansiyele sahip olduğuna işaret etmiştir.

1,8-sineol lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini aşabilmektedir (Dao vd., 2023). Dolayısıyla SSS üzerinde etki gösterme potansiyeline de sahiptir. Yapılan bir çalışmada 1,8-sineol'ün 20 dakikalık inhalasyonun beyin kan akımında global bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Nasel vd., 1994).

1,8-sineol'ün Alzheimer hastalığı (AH) üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçan feokromositoma hücrelerine (PC12) yapılan 1,8-sineol uygulanmasının, A β kaynaklı sitotoksiteyi ve oksidatif stresi etkili bir şekilde hafiflettiği gösterilmiştir (Khan vd., 2014). Paul ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 1,8-sineol'ün A β 42 oligomerizasyonunu in vitro koşullarda inhibe ettiği ve insan nöroblastoma hücrelerini demir kaynaklı hücre ölümüne karşı koruduğu ortaya koyulmuştur (Paul vd., 2020). Diğer bir çalışmada ise 1,8-sineol'ün GSK-3 β aktivitesini baskılayarak tau fosforilasyonunu modüle ettiği ve BACE-1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1) enzimini inhibe ederek A β üretimini azalttığı hem in vitro hem de in vivo yöntemler ile gösterilmiştir (An vd., 2022). Diğer yandan 1,8-sineol'ün antikolinesteraz aktiviteye sahip olduğu da bildirilmiştir (Mills vd., 2004). Oksidatif hasar ve A β agregasyonunun AH patolojisi ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda 1,8-sineol'ün AH'da ve özellikle Diabetes mellitus ile ilişkili vakalarda terapötik etkinlik potansiyeline sahip olduğu öngörülebilir.

1,8-sineol'ün anksiyolitik etkinlik potansiyeli farelerde aydınlık-karanlık ve bilye gömme testleri ile ortaya koyulmuştur (Dougnon ve Ito, 2020). Çalışmada benzediazepin reseptör blokörü flumazenil kullanılmasının 1,8-sineol'ün anksiyolitik etkinliğini ortadan kaldırdığı görülmüş ve bu bulgu 1,8-sineol'ün anksiyolitik etkisine GABA α 1 sistemine aracılık ettiğine işaret etmiştir. Bu sonuca paralel olmak üzere, Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da cerrahi öncesi inhale ettirilen 1,8-sineol'ün hastalarda kaygıyı azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Kim vd., 2014).

Literatür incelendiğinde 1,8-sineol'ün antidepresan-benzeri etkinlik potansiyelinin zorlu yüzme testi ile araştırıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler 1,8-sineol uygulamasının farelerin immobilitate (hareketsizlik) sürelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. 1,8-sineol'ün antidepresan-benzeri etkisinin fluoksetin'den daha güçlü olduğu ancak, söz konusu antidepresan-

benzeri aktivitenin *i.p.* uygulama ile gözlenmediği ileri sürülmüştür. 1,8-sineol, zorlu yüzme testi sonuçlarıyla tutarlı olarak, kuyruktan asma testinde de farelerin immobilité sürelerini kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde kısaltmıştır (Ceremuga vd., 2017; Dognon ve Ito, 2020).

Literatürde 1,8-sineol'ün beyinde epileptojenik aktivite gösterdiğine ilişkin bazı çalışmalara da rastlamak mümkündür (Culić vd., 2009; Zeraatpisheh ve Vatanparast, 2015).

1,8-sineol ile yapılan çalışmalar, bu monoterpenin üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, soğuk algınlığı, sinüs konjesyonu, grip, astım, bronşit ve nezlede terapötik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu monoterpenin ekspektoran özelliği de olduğu ileri sürülmüştür. Spazmolitik ve mukolitik özelliği sayesinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi inflamatuvar göğüs hastalıklarında etkili olduğu; astımda tedavi şemasındaki kortikosteroid gereksinimi azalttığı rapor edilmiştir. Nitekim Almanya'da, kapsül başına 100 mg veya 200 mg (forte) 1,8-sineol (CNL-1976) içeren Soledum™ enterik kaplamalı kapsüller, ruhsatlı tıbbi ürünler olarak tescil edilmiştir ve soğuk algınlığı, bronşit, sinüzit, bronşiyal astım ve KOAH gibi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. 1,8-sineol'ün burun spreyi formülasyonunun alerjik rinit ve ÜSYE'nin profilaksisinde ve tedavisinde yeri vardır (Remberg vd., 2004).

1,8-sineol'ün romatizma ve kas ve eklem ağrısı olan hastalarda ağrılı bölgeye masaj yoluyla uygulanmasının ağrıyı ve şişliği azalttığı gösterilmiştir (Leung ve Foster, 1996; Juergens vd., 2003; Yuan vd., 2006; Pries vd., 2023).

1,8-sineol'ün antiinflamatuvar etkisini inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin düzenlenmesi yoluyla gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar peroksisom proliferatör-aktive reseptör-gama (PPAR γ)'nın ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'nin bu fitokimyasalın antiinflamatuvar etkisinde rol oynayan iki önemli hücresel sinyal molekülü olduğunu ortaya koymuştur (Hoch vd., 2023).

Bir dizi çalışmanın sonuçları, 1,8-sineol'ün analjezik etkinliği olduğuna ilişkin bazı kanıtlar sağlamıştır (Santos ve Rao, 2000; Liapi vd., 2007; Melo-Júnior vd., 2017). 1,8-sineol'ün bazı deneysel nöropatik ağrı modellerinde de yararlı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Melo-Júnior vd., 2017; Zheng vd., 2019).

3 GEREÇLER

3.1 Deney Hayvanları

Deneyler Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen 30-35 g ağırlığında, erkek Balb-c fareler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sabit ortam sıcaklığına ve standart nemliliğe sahip, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsü uygulanan, iyi havalandırılan odalarda barındırılmıştır. Standart hayvan yemi ile beslenen farelere su ya da yem kısıtlaması uygulanmamış, her hayvanın yiyeceği ve suya rekabete gerek duymaksızın ulaşabilmesi sağlanmıştır.

Deney süresince, bakım ve deney odaları düzenli olarak temizlenmiş, su şişeleri ve yem kapları dezenfekte edilmiştir. Hayvanların içme sularının temizliğine ve yemlerinin taze olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmanın deneysel yöntemi Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2 Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Deneylerde kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar aşağıda verilmiştir:

Ökalyptus uçucu yağı	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
1,8-sineol	(Sigma-Aldrich, Steinheim, Almanya)
Dipiron monohidrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Diazepam	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Yohimbin hidroklorür	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Sülpirid	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Atropin sülfat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Serum fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)
Tween 80	(Merck, Darmstadt, Almanya)

3.3 Kullanılan Cihazlar

Deneylerde kullanılan cihazlar aşağıda verilmiştir:

GS/MS cihazı	Agilent 5975 GC-MSD sistemi
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya
Sıcak su banyosu	Bandelin, RK 255 H, Berlin, Almanya
Rota-rod cihazı	Ugo-basile, 47600, Verase, İtalya
Hayvan tutucu	Biopac Systems, Inc., CA, ABD
Hassas terazi	Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre
Kronometre	Geonaute, Çin Halk Cumhuriyeti
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	
Enjektör	

4 YÖNTEMLER

4.1 Uçucu Yağ

Bu çalışmada kullanılan doğal ökaliptus uçucu yağı Sigma-Aldrich (W26661) firmasından referans standart olarak temin edilmiştir.

4.2 Fitokimyasal Analiz

Uçucu yağın kompozisyonunu belirlemek üzere yapılan Gaz kromatografisi/Kütle spektrometrisi (GK/KS) analiz koşulları **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1

GK/KS Analiz Şartları

GK/KS Analiz şartları	
Sistem:	Agilent 5975 GC-MSD sistemi
Kolon:	HP-Innowax Silika kapiler (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 mm film kalınlığı)
Sıcaklık programı:	60°C de 10 dak // 4°C/dak artışla 220°C ye // 220°C de 10 dak // 1°C/dak. artışla 240°C ye
Enjektör:	250°C
Taşıyıcı gaz:	Helyum (0.8 ml/dak)
Split oranı:	40:1
Elektron enerjisi:	70 eV
Kütle aralığı:	m/z 35-450
Kütüphane:	BAŞER Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi, Wiley ve Adams-LIBR (TP) Kütüphane tarama Yazılımları (Curvers vd., 1985; McLafferty ve Stauffer, 1989; Adams, 2007)

GK analiz koşulları; eş zamanlı olarak GK/KS sistemindeki madde çıkış zamanları ile aynı olacak şekilde ayarlanmıştır (AID sıcaklığı 300°C'dir).

4.3 İlaç Uygulamaları

Bu çalışmada, ökaliptus uçucu yağı deney hayvanlarına 1 ve 10 mg/kg (Silva vd., 2003; Liapi vd., 2007); 1,8-sineol ise 0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg dozlarda *i.p.* olarak uygulanmıştır (Liapi vd., 2007). Uçucu yağ ve 1,8-sineol, hayvanlara % 5 v/v Tween 80 çözeltisi içinde emülsüfiye edilerek uygulandığından, kontrol grubundaki hayvanlara da

bu çözelti uygulanmıştır. Deneyler, uygulamalardan 30'ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir.

Nosiseptif testlerde referans ilaç olarak dipiron monohidrat (300 mg/kg, *i.p.*) (Ertin vd., 2015); Rota-rod testlerinde ise referans ilaç olarak diazepam (2 mg/kg, *i.p.*) (Turan-Yücel vd., 2021) kullanılmıştır.

1,8-sineol'un santral aracılıklı antinosiseptif etkisine α_2 adrenerjik reseptörlerin katılımının araştırılması amacıyla yohimbin hidroklorür (1 mg/kg, *i.p.*) (Pandurangan vd., 2014), D2/3 dopaminerjik reseptörlerin katılımının araştırılması amacıyla sülpirid (1 mg/kg, *i.p.*) (Sayeli vd., 2019) ve muskarinik reseptörlerin katılımının araştırılması amacıyla atropin hidroklorür (5 mg/kg, *i.p.*) (Abotsi vd., 2017) ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır.

Antagonist olarak kullanılan maddeler deney hayvanlarına 1,8-sineol ve Tween-80 çözeltisi uygulamalarından 15'er dakika önce verilmiştir.

4.4 Antinosiseptif Etki Testleri

4.4.1 Sıcak plaka testi

Sıcak plaka testleri, soğuk/sıcak plaka test cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Woolfe ve Mcdonald, 1944; Kasap ve Can, 2016). Cihazın 55 ± 1.0 °C'ye ısıtılan sıcak-zemini üzerine bırakılan hayvanların pençe çekme, pençe yalama veya zıplama hareketlerinden birinin gözlemlendiği ana kadar geçen zaman kaydedilmiştir. Farelerin pençelerinin sıcaktan zarar görmesini engellemek için uyarı maksimum 30 s süre ile uygulanmıştır (cut-off time).

Deneylere alınacak hayvanlar duyarlılık testleri uygulanarak seçilmiştir. Soğuk/sıcak plaka test cihazı ile uygulanan termal uyarana 15 saniye içinde yanıt vermeyen fareler deneyden elimine edilmiştir.

4.4.2 Kuyruk daldırma testi

Kuyruk daldırma testi daha önce tarif edildiği gibi yapılmıştır (Turan-Yücel vd., 2021). Her farenin kuyruğunun 1-2 cm'si, 52 ± 1 °C'de sabitlenen sıcak suya daldırılmış ve nosiseptif yanıtın süresi (kuyruğun hızla geri çekilmesi) bir kronometre yardımıyla kaydedilmiştir. Farelerin kuyruklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için uyarı maksimum 20 s süre ile uygulanmıştır (cut-off time).

Deneylere alınacak hayvanlar duyarlılık testleri uygulanarak seçilmiştir. Sıcak su ile uygulanan termal uyarana 4 saniye içinde yanıt vermeyen fareler deneyden elimine edilmiştir.

4.4.3 Kuyruk sıkıştırma testi

Kuyruk sıkıştırma testi daha önce tarif edildiği gibi yapılmıştır (D'Amour ve Smith, 1941; Turan-Yücel vd., 2021). Her farenin kuyruğuna metal bir klamp takılmış ve deney hayvanlarının dönüp klampı ısırma süreleri bir kronometre ile ölçülmüştür. Farelerin kuyruklarının zarar görmesini engellemek için uyarın maksimum 10 s süre ile uygulanmıştır (cut-off time).

Deneylere alınacak hayvanlar duyarlılık testleri uygulanarak seçilmiştir. Klamp ile uygulanan mekanik uyarana 10 saniye içinde yanıt vermeyen fareler deneyden elimine edilmiştir.

Her üç nosiseptif testte de uçucu yağ ve 1,8-sineol uygulamalarından önce ve sonra ölçülen yanıt süreleri aşağıdaki formül kullanılarak % MPE değerlerine çevrilmiştir:

$$\% \text{ MPE} = [(Uygulama \text{ sonrası süre} - Uygulama \text{ öncesi süre}) / (\text{Maksimum uygulama süresi} - Uygulama \text{ öncesi süre})] \times 100$$

4.5 Motor Aktivite Deneyleri

4.5.1 Rota-rod testi

Rota-rod cihazı rodentlerin motor koordinasyonu ve performansları üzerinde çeşitli ilaçların ve toksik maddelerin etkilerini araştırmaya yarayan bir cihazdır. Cihaz, ayarlanabilir sabit veya ivmeli bir hızla dönebilen bir çubuk üzerinde hayvanın dengesini koruyabilmesi esasına göre çalışır. Bu çalışmada farelerin motor koordinasyonları, daha önce tarif edildiği gibi bir Rota-rod test cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir (Dunham ve Miya, 1957; Turan-Yücel vd., 2021).

Rota-rod testi, alıştırmaya ve test aşamaları olan iki aşamalı bir testtir. Alıştırma aşamasında, fareler, arka arkaya üç gün boyunca 16 rpm'lik sabit bir hıza ayarlanmış dönen çubuk üzerinde üç kez çalıştırılmıştır. Üçüncü günün sonunda çubuk üzerinde 180 saniyeden fazla kalamayan fareler deneyden elimine edilmiştir. Test aşamasında ise uygulama yapılan hayvanlar yarım saat sonra bir kez daha dönen çubuğun üzerine

yerleştirilmiş ve dönen milin üzerinden düşme süreleri cihaz tarafından otomatik olarak kaydedilmiştir.

4.6 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri için GraphPad Prism ver. 8.4.3 programı kullanılmıştır.

Nosiseptif testlerden ve Rota-rod testlerinden elde edilen deneysel veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey's HSD çoklu karşılaştırma testi kullanılarak analiz edilmiştir. Antagonist çalışmalarından elde edilen veriler ise çift yönlü ANOVA ile değerlendirilmiş ve ardından çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni testi yapılmıştır.

Bulgular ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak sunulmuş; p değeri 0.05'den küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

5 BULGULAR VE TARTIŞMA

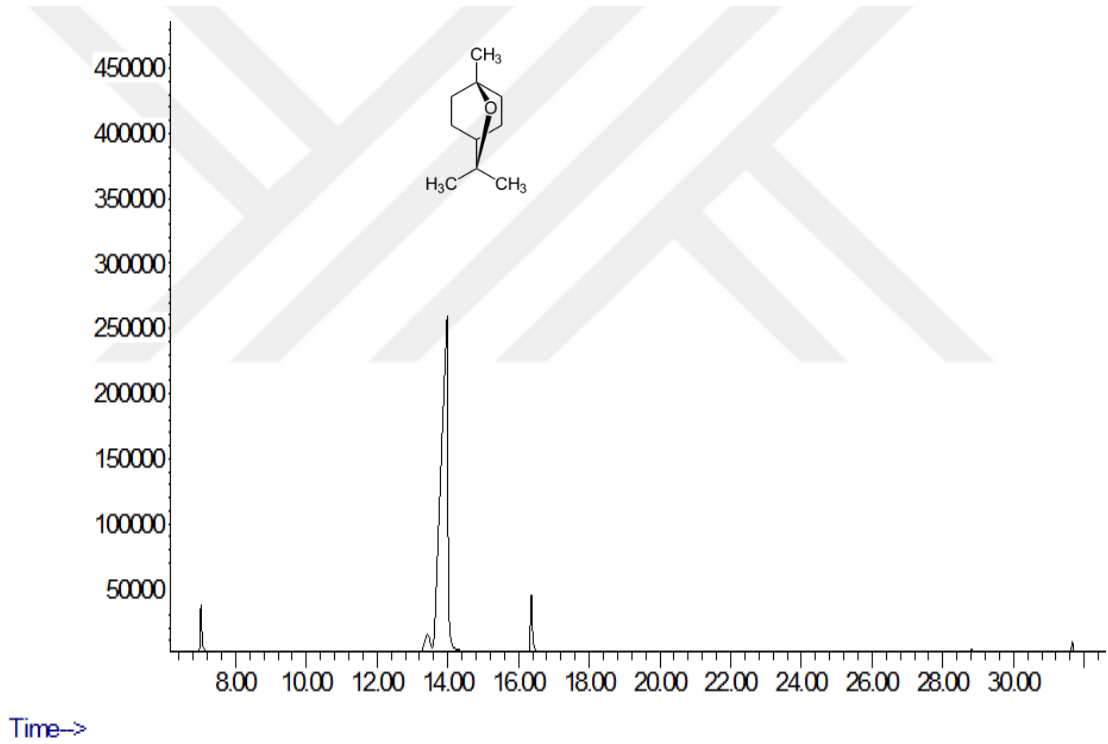
5.1 Fitokimyasal Analiz

Ökalyptus uçucu yağına ait kromatogram **Şekil 5.1**'de, yağın kimyasal kompozisyonu ise **Tablo 5.1**'de sunulmuştur.

Yapılan gaz kromatografisi (GK) ve gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GK/KS) analizinde deneylerde kullanılan uçucu yağın Türk Farmakopesi'nde en az %70 olması beklenen 1,8-sineol'ü % 87,4 oranında taşıdığı belirlenmiştir.

Şekil 5.1

Ökalyptus Uçucu Yağına Ait Kromatogram



5.2 Uçucu Yağ Uygulaması ile İndüklenen Farmakolojik Etkiler

Bu tez çalışmasında ökalyptus uçucu yağının termal ve mekanik nosiseptif uyarılara karşı supraspinal ve spinal aracılıklı antinosiseptif etkinliği çeşitli *in vivo* yöntemler ile araştırılmıştır.

Tablo 5.1*Ökalyptus Uçucu Yağının Kompozisyonu (Rölatif %)*

RRI	Bileşikler	% Rölatif	IM
1032	α -Pinen	3.2	t _R , MS
1118	β -Pinen	0.2	t _R , MS
1174	Mirsen	0.1	t _R , MS
1203	Limonen	3.3	t _R , MS
1213	1,8-sineol	87.4	t _R , MS
1280	<i>p</i> -Simen	4.5	t _R , MS
1553	Linalol	0.1	t _R , MS
1611	Terpinen-4-ol	0.2	t _R , MS
1628	Aromadendren	e	MS
1670	<i>trans</i> -Pinokarveol	0.1	t _R , MS
1704	α -Terpinil asetat	0.1	t _R , MS
1706	α -Terpineol	0.7	t _R , MS
1751	Karvone	e	t _R , MS
Toplam %		% 99.9	

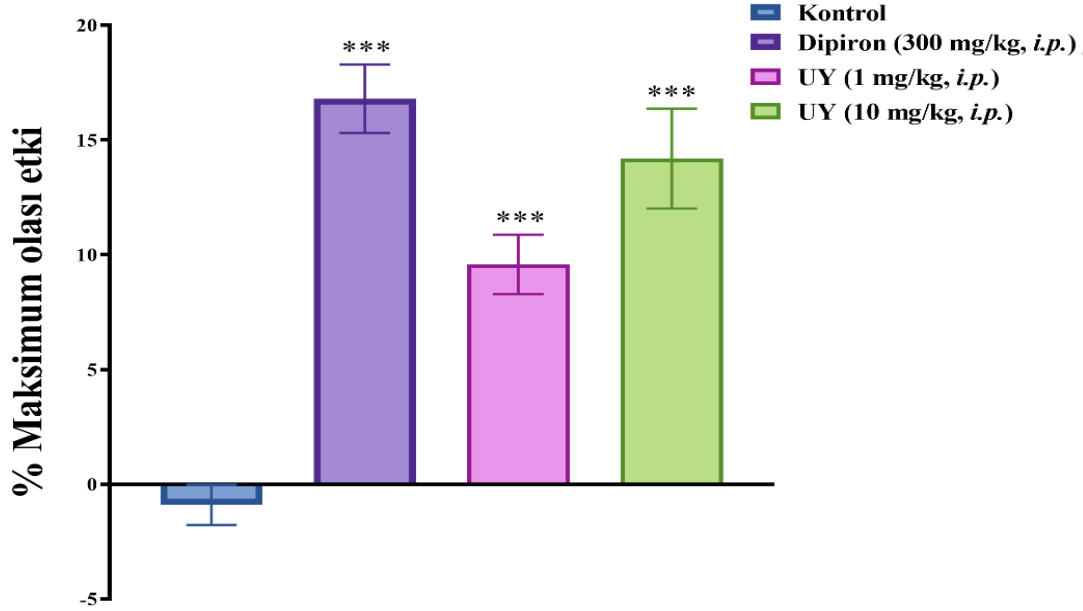
RRI: Alkanların kolonda tutunma sürelerine dayanarak hesaplanan Relatif Tutunma İndeksleri. %; FID kromatogramından hesaplanan % değerler. e: Eser miktarda bulunan bileşikler (<0.1 %). IM: Bileşiklerin tanımlanması; t_R: HP Innowax kolonda standart bileşiklerin analizi ile belirlenen tutunma zamanlarına ve spektrumlarına dayalı tanımlama. MS: Kullanılan kütüphane ve literatürlerdeki indeksler ve mass spektrumları ile karşılaştırmaya dayalı tanımlama.

Nosisepsiyonu ve nosisepsiyona karşı yanıtı değerlendirmekte sıklıkla kullanılan testlerden biri sıcak plaka testidir. Akut, termal ağrıyı değerlendirmenin hızlı ve nispeten ucuz bir yolu olan bu test, termal duyarlılığı, kuyruk çekme ve kuyruk daldırma testlerinden farklı olarak hayvanın tutulmasından kaynaklı stres analjezine neden olmadan ölçebilme avantajına sahiptir. Diğer yandan kemirgenler bu testte oldukça karmaşık ve ince davranışsal repertuarlar sergiledikleri ve bu davranışlar hayvanın genotipine bağlı olabildiği için sıcak plaka testi diğer termal nosisepatif testlerden farklılık gösterir (Belknap vd., 1990; Carter, 1991; Espejo ve Mir, 1993). Sıcak plaka testinin yüksek beyin fonksiyonlarını gerektirdiği ve supraspinal olarak organize edilmiş bir yanıt olduğu bildirilmiştir (Eddy ve Leimbach, 1953).

Bu tez çalışmasında ökalyptus uçucu yağı (1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri **Şekil 5.2'**de sunulmuştur ($F(3, 28) = 25.90, p < 0.001$).

Şekil 5.2

Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökaliptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri. *** $p<0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, denek sayısı $n=8$.



Ökaliptus uçucu yağı, uygulandığı her iki dozda da (1 ve 10 mg/kg) farelerin sıcak plaka testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır ($p<0.001$). Diğer yandan uçucu yağın farklı iki dozu ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Antinoseptif aktivite taramalarında sıklıkla kullanılan diğer bir test ise kuyruk daldırma testidir. Nispeten hızlı ve kolay uygulanabilir bir test olan kuyruk daldırma testinde, termal nouseptif uyarana karşı verilen kuyruk çekme yanıtının spinal transeksiyon'dan sonra da sürdürülebilmesi, bu reaksiyonun daha yüksek beyin merkezlerini içeren bir davranıştan ziyade spinal bir refleks olduğuna işaret etmektedir (Irwin vd., 1951). Diğer yandan ortam sıcaklığının ve öğrenilmiş kaçınma davranışlarının kuyruk çekme yanıtını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Yoburn vd., 1984; Berge vd., 1988). Bu nedenle deney sırasında ortam koşullarının optimizasyonu önem taşımaktadır. Yöntemin bir dezavantajı uygulama sırasında hayvanın tutulmasının gerekmesidir. Ancak kuyruk çekme yanıtı oldukça kısa bir sürede gözlenir ve hayvanı tutmaktan kaynaklanan dezavantaj da minimal düzeye indirilebilir (Deuis vd., 2017).

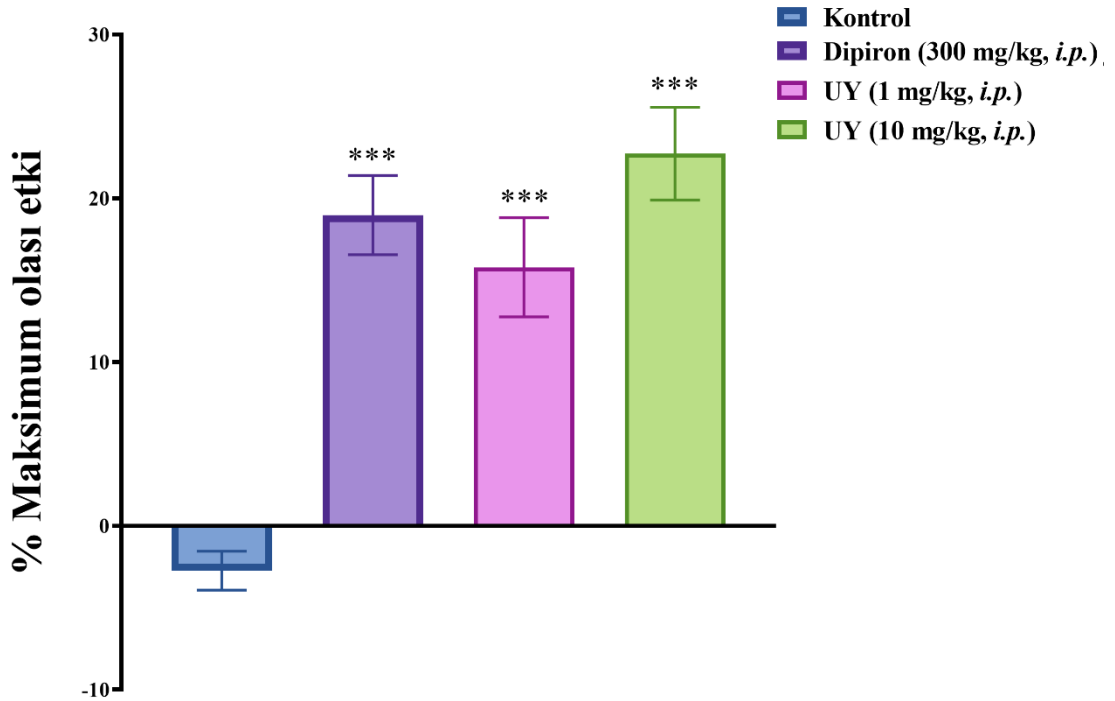
Ökalyptus yağı (1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri **Şekil 5.3**'de sunulmuştur ($F(3, 28) = 20.94, p < 0.001$).

Ökalyptus uçucu yağı, uygulandığı her iki dozda da (1 ve 10 mg/kg) farelerin kuyruk daldırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır ($p < 0.001$). Diğer yandan uçucu yağın iki farklı dozu ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Şekil 5.3

Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan %MPE değerleri.

**** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n = 8$.*



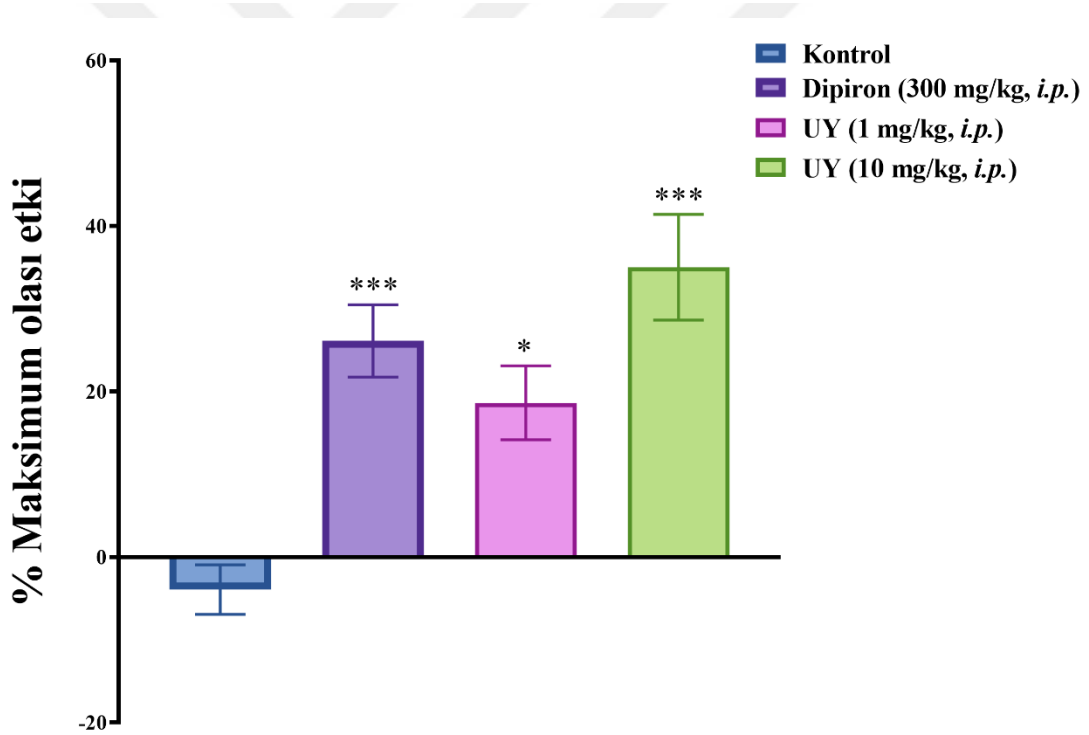
Bu çalışmada nosisepsiyonun ve antinosisseptif etkinin değerlendirilmesi için kullanılan paradigmalardan biri de yaygın olarak kullanılan nosisseptif bir test olan kuyruk sıkıştırma testidir (Le-Bars vd., 2001; Demir-Özkay ve Can, 2013; Kayser vd., 2015). Yöntem, kuyruklarına sabit mekanik basınç uygulanan hayvanların, uygulanan nosisseptif uyarana verdikleri reaksiyonun (klampi farkedip dönerek ısırarak) süresinin belirlenmesi esasına dayanır. Bu davranışın spinal reflekslerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Wong, vd., 1994; Le-Bars vd., 2001; Gabra ve Sirois, 2003).

Ökalyptus uçucu yağı (1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri Şekil 5.4’de sunulmuştur ($F(3, 28) = 12.51, p < 0.001$).

Ökalyptus uçucu yağı, uygulandığı 1 ve 10 mg/kg dozlarda farelerin kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.001$). Diğer yandan uçucu yağın iki farklı dozu ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Şekil 5.4

Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve ökalyptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n = 8$.



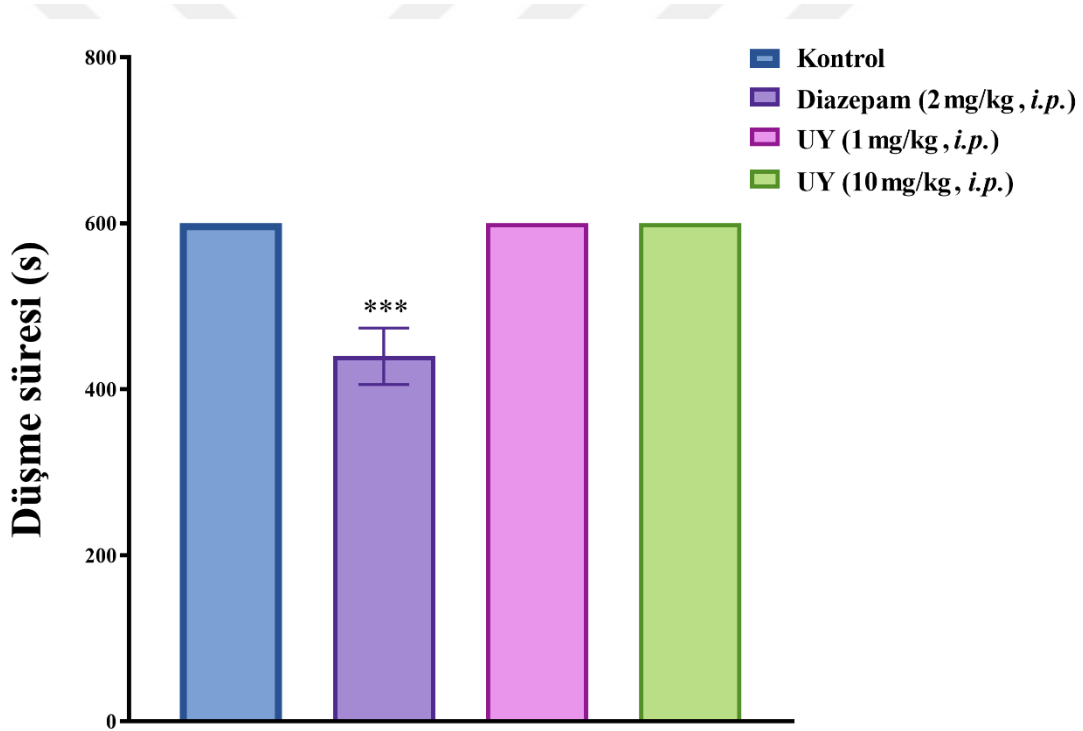
Sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testlerinde, hayvanların nosiseptif uyarana gerekli yanıtı verebilmeleri için yeterli motor kondüsyona sahip olmaları gerekir. Aksi takdirde, testlerde nosiseptif uyarılara verilen reaksiyonun süresindeki uzamalar yanlışlıkla antinosiseptif etki olarak değerlendirilebilir (Hammond, 1989; Kasap ve Can, 2016; Turan-Yücel vd., 2021).

Bu tez çalışmasında ökaliptus uçucu yağı (1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde dönen milin üzerinden düşme süreleri **Şekil 5.5**'de sunulmuştur ($F(3, 28) = 22.25, p < 0.001$).

Rota-rod testinin verileri diazepam uygulanan farelerin dönen milin üzerinden düşme sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde kısaldığına işaret etmiştir. Diğer yandan ökaliptus uçucu yağı uygulandığı dozların hiçbirinde farelerin motor koordinasyonlarını bozmamıştır (**Şekil 5.5**).

Şekil 5.5

*Kontrol çözeltisi, referans ilaç (diazepam) ve ökaliptus uçucu yağı (UY, 1 ve 10 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri. *** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.*



Elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ökaliptus uçucu yağı'nın her üç testte de % MPE değerlerini, hayvanların motor performans parametrelerini değiştirmeksizin, anlamlı şekilde artırdığı görülmüştür. Bu veriler uçucu yağın uygulanan dozlarda özgül bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Yapılan üç test de ağrının santral mekanizmaları ile ilişkilidir. Sıcak plaka testi nosiseptif yanıtın supraspinal entegrasyonu ile ilişkiliyken; kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testleri spinal organizasyon ile ilgilidir. Diğer yandan, sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinde termal nitelikli nosiseptif uyaran uygulanırken; kuyruk sıkıştırma

testlerinde uygulanan nosiseptif uyaran mekanik niteliktedir (Le-Bars vd., 2001; Deuis vd., 2017). Bu bilgilerden hareketle ökaliptus uçucu yağının antinosiseptif etkisini hem termal hem de mekanik ağrı uyaranlarını taşıyan nosiseptif yollar üzerinde, santral mekanizmalar aracılığı ile gösterdiği sonucuna ulaşılabilir.

Ökaliptus uçucu yağının halk arasında masaj yoluyla uygulanmasının migren ve baş ağrısını gidermede kullanıldığı bildirilmiştir (Sert vd., 2015). Uçucu yağların inhalasyonunun olfaktör bulbus yoluyla beyin limbik bölgelerini etkilediği ve bu bölgelerde çeşitli nörokimyasalların salıverilmesini sağlayarak ağrı duyusunun azalmasına neden olabildikleri de bilinmektedir (Ali vd., 2015). Gerek halk arasındaki kullanımı gerekse uçucu yağ olarak SSS üzerine etkinlik potansiyeli nedeniyle çeşitli bölgelerden toplanan bitkilerden elde edilen ökaliptus uçucu yağı daha önce de çeşitli farmakolojik araştırmalara konu olmuştur.

Brezilya’da yetişen Eucalyptus türlerinden *E. globulus*, *E. citriodora* ve *E. tereticornis* bitkilerinden elde edilen uçucu yağlar ile yapılan bir çalışmada, uçucu yağların hem sıcak plaka hem de asetik asit ile indüklenen kıvrınma testlerinde santral ve periferik mekanizmalar aracılığı antinosiseptif etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Söz konusu uçucu yağların, karagenan ve dekstran tarafından indüklenen sıçan pençe ödemi, sıçan periton boşluklarına karagenan aracılığı nötrofil göçünü ve karagenan ve histamin tarafından indüklenen vasküler geçirgenliği inhibe ederek antiinflamatuvar etkiler de gösterdikleri bildirilmiştir (Silva vd., 2003).

Ürdün’de yetişen *E. camaldulensis* bitkisi ile yapılan bir çalışmada, bitkinin yapraklarından hazırlanan etanolik ekstrenin 100 ve 200 mg/kg dozlarda asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde farelerin kıvrınma davranışlarının sayılarını azalttığı ve 200 mg/kg dozda sıcak plaka testinde hayvanların reaksiyon sürelerini uzattığı belirlenmiştir (Atta ve Alkofahi, 1998). Yunanistan’da yetişen *E. camaldulensis* ile yapılan diğer bir çalışmada da bitkinin yapraklarından hazırlanan uçucu yağın, farelere 0.3 mg/kg dozda *i.p.* uygulanmasının sıcak plaka testinde antinosiseptif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Liapi vd., 2007).

2019 yılında yapılan bir çalışmada ise ökaliptus uçucu yağını içeren nanoemülsiyonunun misel nanoteknoloji ile zenginleştirilmesini takiben sıçanlara transdermal yolla uygulanmasının sıcak plaka testinde analjezik aktiviteye neden olduğu bildirilmiştir (Aziz vd., 2019). Yine aynı yıl yapılan ve ticari yolla temin edilen

ökaliptus uçucu yağının (Aromarant Co. Ltd, Rottingen, Almanya) kullanıldığı bir çalışmada da; uçucu yağın antiinflamatuvar ve visseral ağrıya karşı antinosiseptif etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Lee vd., 2019).

Tüm bu çalışmalar bu tez kapsamında elde edilen ve ökaliptus uçucu yağının antinosiseptif etkinliğine işaret eden bulguları destekler niteliktedir.

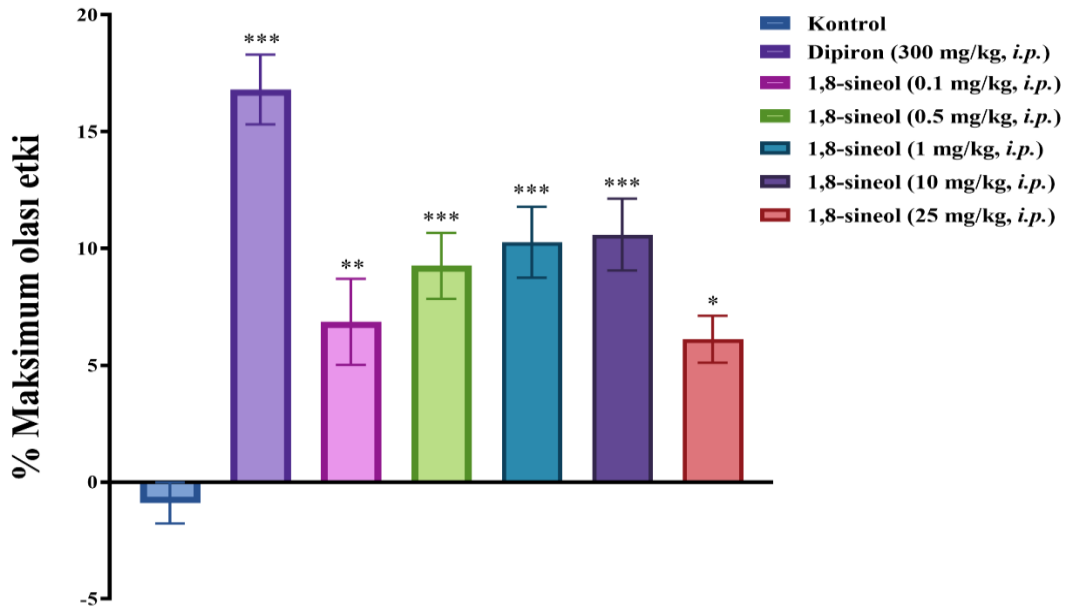
5.3 1,8-sineol Uygulaması ile İndüklenen Farmakolojik Etkiler

Bu çalışmada kullanılan uçucu yağın kompozisyonuna ilişkin bulgularımız, uçucu yağın % 87.4 oranında 1,8-sineol taşıdığına işaret etmiştir. Bu nedenle çalışmanın bundan sonraki kısmında uçucu yağın ana bileşeni olan 1,8-sineol'e odaklanılmıştır.

1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri **Şekil 5.6**'da sunulmuştur ($F(6, 49) = 14.39, p < 0.001$).

Şekil 5.6

*Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin sıcak plaka testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan %MPE değerleri. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.*



1,8-sineol uygulandığı dozların tümünde (0.1-25 mg/kg) farelerin sıcak plaka testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre

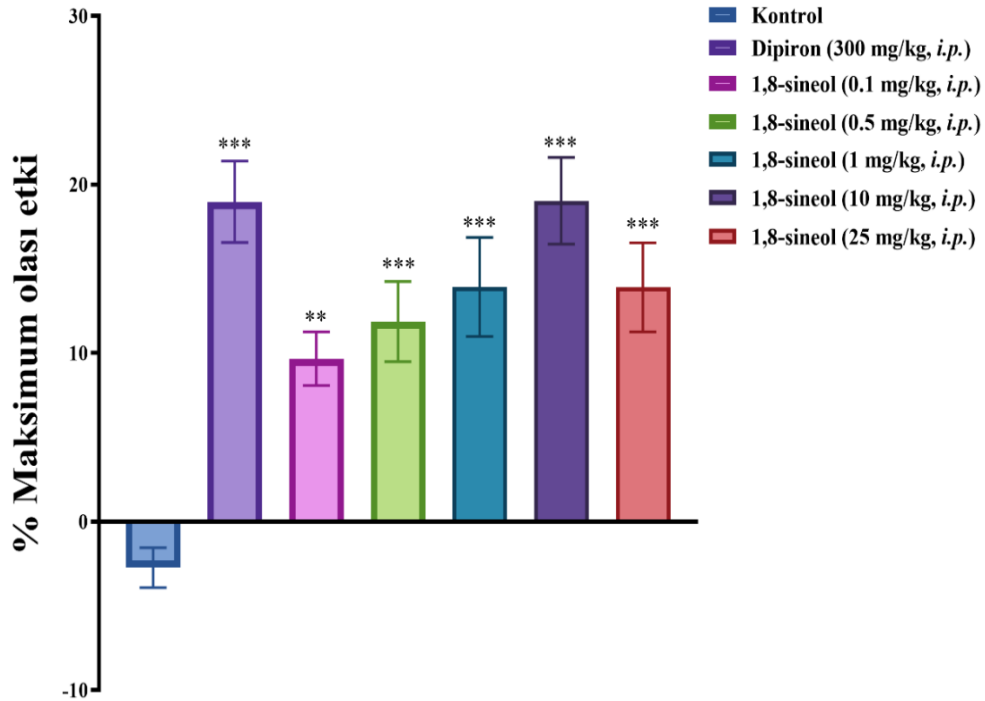
istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Diğer yandan uygulanan farklı dozlar ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri **Şekil 5.7**'de sunulmuştur ($F(6, 49) = 10.17, p < 0.001$).

1,8-sineol uygulandığı dozların tümünde (0.1-25 mg/kg) farelerin kuyruk daldırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Diğer yandan kuyruk daldırma testlerinde de uygulanan farklı dozlar ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Şekil 5.7

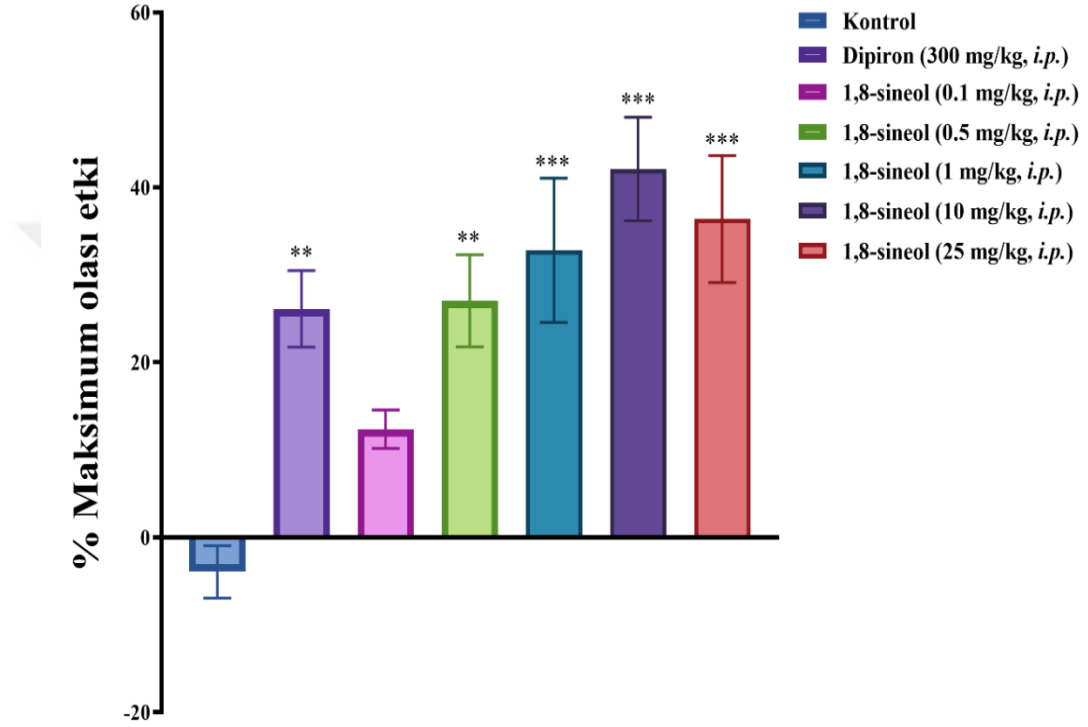
*Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk daldırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan %MPE değerleri. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.*



1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıtların sürelerinden hareketle hesaplanan % MPE değerleri **Şekil 5.8**'de sunulmuştur ($F(6, 49) = 8.01, p < 0.001$).

Şekil 5.8

Kontrol çözeltisi, referans ilaç (dipiron) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin kuyruk sıkıştırma testinde verdikleri yanıt sürelerinden hareketle hesaplanan %MPE değerleri. $**p<0.01$; $***p<0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.



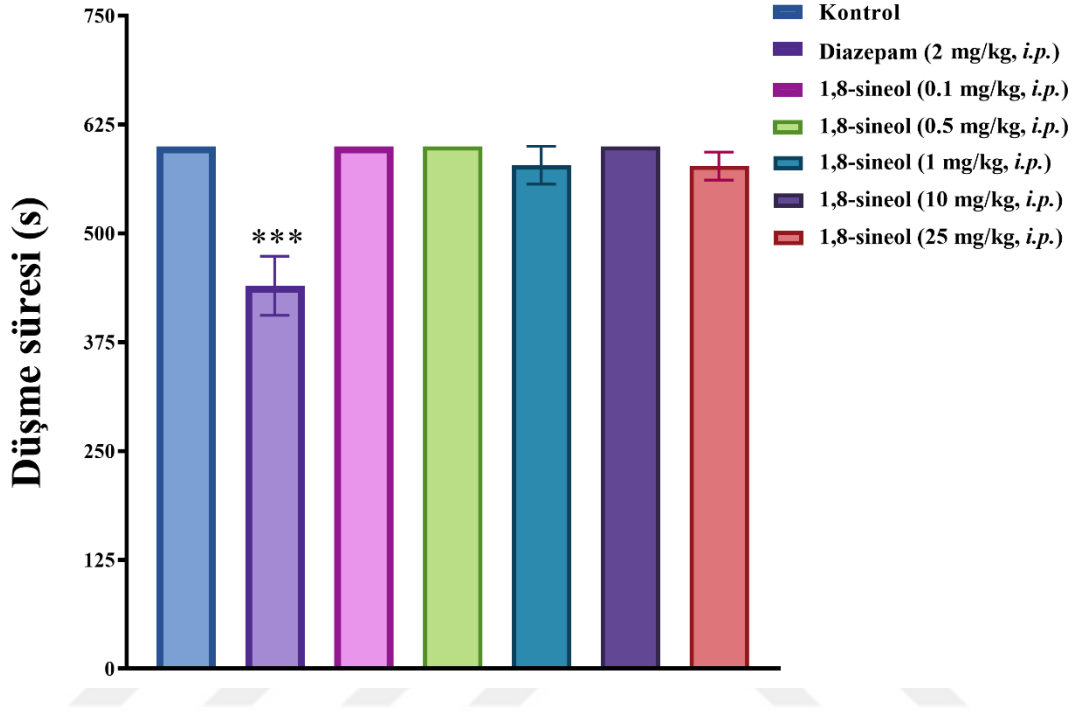
1,8-sineol uygulandığı dozların tümünde (0.5-25 mg/kg) farelerin kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan % MPE değerlerini kontrol grubundaki farelerin % MPE değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. 0.1 mg/kg'lık doz etkisiz bulunmuştur. Diğer yandan kuyruk sıkıştırma testlerinde de etkili dozlar ile indüklenen % MPE değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu tez çalışmasında 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde dönen milin üzerinden düşme süreleri Şekil 5.9'da sunulmuştur ($F(6, 49) = 12.81, p<0.001$).

1,8-sineol, uygulandığı dozların hiçbirinde farelerin motor koordinasyonlarını bozmamıştır (Şekil 5.9). Bu veriler 1,8-sineol'ün uygulanan dozlarda özgül bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Şekil 5.9

Kontrol çözeltisi, referans ilaç (diazepam) ve 1,8-sineol (0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg) uygulanan farelerin Rota-rod testinde ölçülen düşme süreleri. *** $p < 0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. Tek Yönlü ANOVA, post hoc Tukey HSD testi, $n=8$.



Literatürde 1,8-sineol'ün kemirgenlerin motor aktiviteleri üzerine etkilerine ilişkin bazı çalışmalara rastlamak mümkündür. Örneğin, 1,8-sineol'ün 50 mg/kg (*i.p.*) dozda açık alan testinde hayvanların hareketliliğini azalttığı, pentobarbital ve etil eterle indüklenen uyku süresini ise uzattığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 1,8-sineol'ün haloperidol ile indüklenen katalepsiye güçlendirdiği ve ketamin ile indüklenen hiperkineziyi azalttığı bildirilmiştir. Elde edilen bu bulgulardan hareketle 1,8-sineol'ün sedatif-hipnotik ve antipsikotik-benzeri etkilere sahip olduğu raporlanmıştır (Sobreira-Dantas-Nóbrega de Figuêiredo vd., 2019). Santos ve Rao tarafından yapılan bir başka çalışmada 1,8-sineol'ün 100-400 mg/kg'lık oral dozlarda uygulanmasının lokomotor aktivite üzerinde inhibtör bir etkiye sahip olduğu ve farelerde pentobarbital uyku süresini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (Santos ve Rao, 2000). Caldas ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada da 50 gün boyunca oral yolla 2000 mg/kg dozda 1,8-sineol uygulamasının farelerde sedasyona neden olduğu bildirilmiştir (Caldas vd., 2016). Bu bilgiler 1,8-sineol'ün sedatif etkinliği olduğuna işaret etmekle birlikte, söz konusu çalışmalarda kullanılan dozlar, bu çalışmada kullanılan dozlardan çok daha yüksektir.

Bu tez çalışmasında farelerin motor koordinasyonlarının 1,8-sineol uygulamalarından etkilenmemiş olması söz konusu sedatif etkinin bu fitokimyasalın artan dozları ile indüklenebileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan literatürde 1,8-sineol'ün 200 mg/kg'lık oral dozunun farelerin açık alan testi ile değerlendirilen lokomotor aktivite sayıları üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığına ilişkin bulgulara da rastlamak mümkündür (Melo-Júnior vd., 2017).

Yapılan üç testte de elde edilen bulgular 1,8-sineol'ün antinoseptif aktivite profilinin ökaliptus uçucu yağının aktivite profiline benzediğini; etkinin hem termal hem de mekanik ağrı uyaranlarını taşıyan naseptif yollar üzerinde, santral mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıktığını göstermiştir. Bu bulgular ökaliptus uçucu yağının antinoseptif aktivitesinde fitokimyasal içeriğindeki 1,8-sineol'ün varlığının kritik olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde 1,8-sineol'ün antinoseptif etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalara rastlamak mümkündür. Örneğin, bu monoterpen'in oral yolla 100-400 mg/kg'lık dozlarda uygulanmasının *i.pl.* formalin ve *i.p.* asetik asit tarafından indüklenen kimyasal nasepsiyonu anlamlı ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Formalin testinde görülen antinoseptif etkinin μ -opioid reseptör antagonisti nalokson (1 mg/kg, subkutan) ile antagonize olmadığı bildirilmiş dolayısıyla etkiye non-opioid bir mekanizmanın aracılık etmiş olabileceği ileri sürülmüştür (Santos ve Rao, 2000). Kronik konstrüksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde ise 50 ve 100 mg/kg dozlarda oral yolla uygulanan 1,8-sineol'ün, sıçanlarda omurilik dorsal boynuzda aljezik ve naseptif sinyallerinin primer duysal nöronlar tarafından transmisyonunda rol oynayan P_2X_2 reseptör proteinin aşırı ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zheng vd., 2019).

Liapi ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada 1,8-sineol'ün 0.2 ve 0.3 mg/kg dozlarda sıcak plaka testinde; 0.3 mg/kg dozda ile kuyruk çekme testinde sıçanların yanıt sürelerini uzatarak antinoseptif aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak 1,8-sineol'ün aynı dozda farelerde herhangi bir antinoseptif etki indüklenmediği ileri sürülmüştür (Liapi vd., 2007).

Melo-Júnior ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 1,8-sineol'ün farelerde akut ve nöropatik orofasiyal ağrı modellerinde antinoseptif etkinlik gösterdiği ve söz konusu etkinin bu monoterpen'in geçici reseptör potansiyel (TRP) V1 kanal antagonisti aktivitesi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Melo-Júnior vd., 2017).

Nitekim 1,8-sineol'ün insan TRP katyon kanalı M8'i aktive ettiği ve TRPA1 kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (Takaishi vd., 2012).

1,8-sineol'ün sıçan superior servikal ganglion nöronlarında baskın olarak bulunan ve nosisepsiyon ile yakından ilişkili olan Nav1.7 sodyum kanal izoformu üzerindeki inhibitör etkisinden hareketle, bu fitokimyasalın eritermalji ve nöropatik ağrı gibi durumların tedavisi için umut vadedebileceği ileri sürülmüştür (Ferreira-da-Silva vd., 2015).

1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğine dair önceki çalışmaların bulguları bu tez çalışmasında elde edilen verileri destekler niteliktedir.

5.4 1,8-sineol'ün Antinosiseptif Etki Mekanizmasına İlişkin Bulgular

Bu tez çalışmasında 1,8-sineol'ün santral aracılıklı antinosiseptif etkinliği ortaya koyulduktan sonra bu etkiye aracılık etmesi olasılığı bulunan bazı mekanizmalar da araştırılmıştır. 1,8-sineol'ün farklı dozları ile indüklenen % MPE değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadığından, antagonizma çalışmaları sayısal olarak en yüksek % MPE değerlerini indükleyen 10 mg/kg lık doz ile gerçekleştirilmiştir.

α_2 -adrenerjik reseptörler ağrının modülasyonunda rol oynayan, G-proteinine kenetli reseptörlerdir (Hieble, 2009; Bylund, 2013). Sinir sisteminde serebral korteks, *locus coeruleus*, amigdala, dorsal kök ganglionları ve *medulla spinalis* başta olmak üzere geniş bir dağılıma sahip olan bu reseptörler (Giovannitti vd., 2015) inisi inhibitör yolların modülasyonu yoluyla analjezik aktiviteye aracılık ederler (Carroll vd., 2007). α_2 -adrenoseptörler, nosisepsiyon üzerinde inhibitör etkilerini postsinaptik potasyum kanallarını açarak ve presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloke ederek gösterirler (Fairbanks vd., 2009). Yapılan pre-klinik çalışmalar bir α_2 -adrenerjik agonist olan tizanidin'in miyofasiyal ağrıyı azalttığına işaret etmiştir (Giovannitti vd., 2015). Klinik çalışmalar, diğer bir α_2 -adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin'in intratekal (i.t.) uygulamasının doğumun ilk evresinde doza bağlı analjezik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Carroll vd., 2007). Tüm bu çalışmalar α_2 -adrenerjik agonistlerin ağrı modülasyonunda kritik rol oynadığını göstermektedir (Khan vd., 2019). Bu nedenle bu tez çalışmasında 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisine α_2 -adrenerjik reseptörler'in olası katılımı, α_2 -adrenerjik reseptörler'in spesifik blokörü olan yohimbin adlı ajan kullanılarak araştırılmıştır.

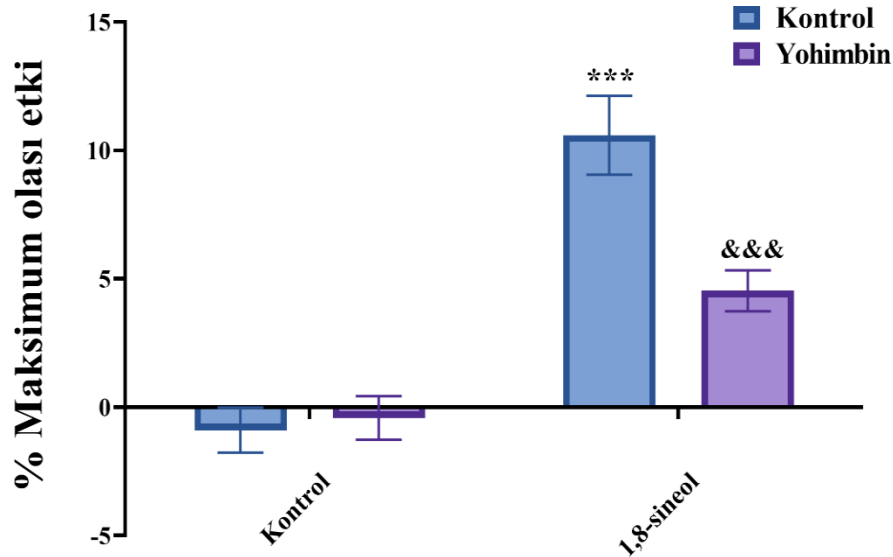
Yohimbin ön-uygulamalarının, sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.10**'da sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçları sıcak plaka testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [F (1, 28) = 59.92, $p < 0.001$] ve antagonist [F (1, 28) = 6.91, $p < 0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [F (1, 28) = 9.49, $p < 0.01$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, yohimbin'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklemediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan yohimbin uygulamasının, 1,8-sineol'ün sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Şekil 5.10

*Yohimbin ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*

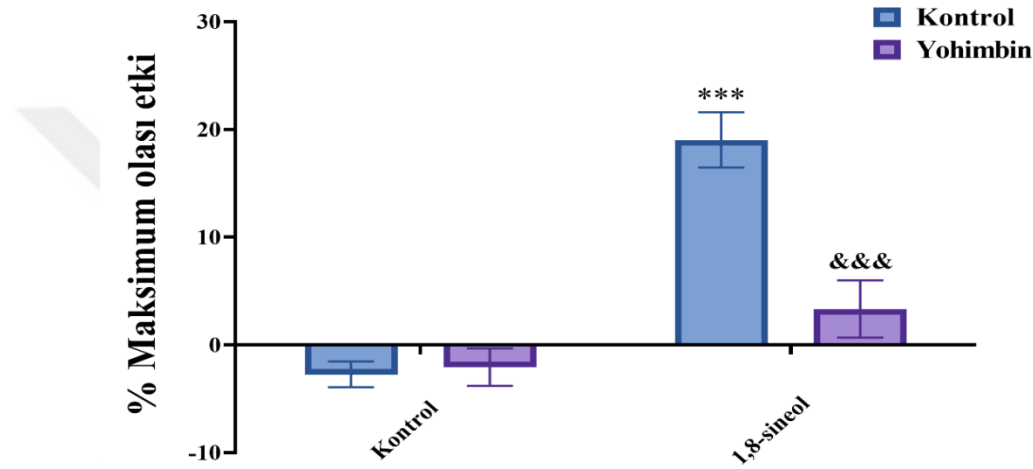


Yohimbin ön-uygulamalarının, kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.11**'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk daldırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 40.70, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 12.48, p < 0.01$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 14.82, p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Şekil 5.11

*Yohimbin ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, yohimbin'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklemediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan yohimbin uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Yohimbin ön-uygulamalarının, kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.12**'de sunulmuştur.

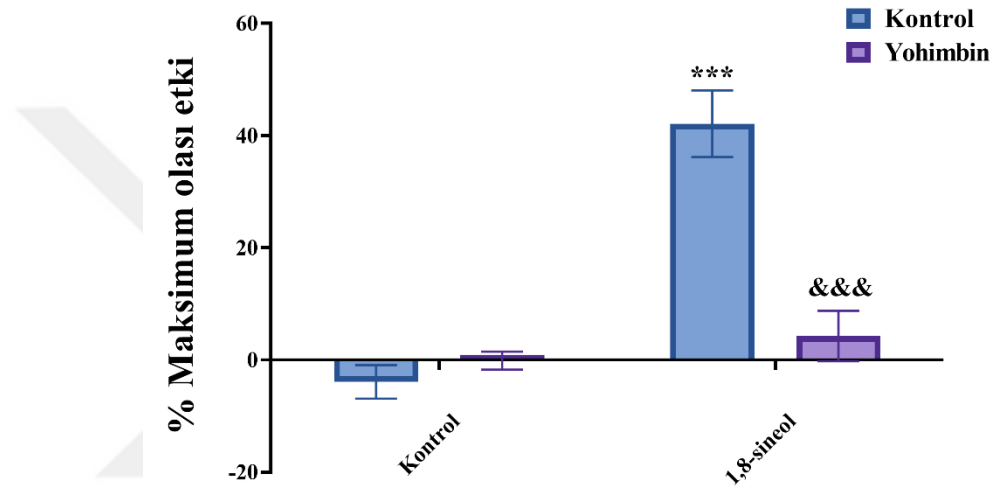
Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 38.08, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 17.33, p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 26.0, p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, yohimbin'in tek başına % MPE değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan yohimbin uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk sıkıştırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Şekil 5.12

*Yohimbin ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



Yohimbin ön-uygulamasının 1,8-sineol ile indüklenen antinosiseptif etkinliği her üç testte de antagonize etmiş olması, bu fitokimyasalın santral antinosiseptif etkinliğine α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

Dopaminerjik reseptörler de; α -adrenerjik reseptörlere benzer şekilde, SSS'nde noisepsiyon ve analjezi süreçlerine katkıda bulunan katekolaminerjik reseptörlerdir. Dopaminerjik reseptörlerinin beyinde yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir. D_1 dopaminerjik reseptörlerin esas olarak striatum, nükleus akumbens, olfaktör tüberkül, hipotalamus ve talamusta; D_5 dopaminerjik reseptörlerin ise esas olarak hipokampusta, lateral mamiller çekirdekte ve talamusun parafasiküler çekirdeğinde eksprese edildiği rapor edilmiştir. Hem D_1 hem de D_5 dopaminerjik reseptörler, prefrontal korteks ve anterior singulat korteks dâhil olmak üzere korteksin piramidal nöronlarında eksprese edilirler. D_2 dopaminerjik reseptörlerin esas olarak nükleus akumbens, striatum ve olfaktör tüberkülün merkezinde yer aldığı ve beyindeki D_3 dopaminerjik reseptörlerin ekspresyonunun D_2 reseptörlerden daha az olduğu bildirilmiştir (Li vd., 2019).

D₁ benzeri ve D₂ benzeri dopaminerjik reseptörlerin ağrı modülasyonunda zıt roller oynadığı kabul edilmektedir (Li vd., 2019). Ağrı modülasyonu için A11 çekirdeğinden spinal trigeminal kaudal çekirdeğe veya spinal dorsal boynuza inen dopaminerjik yollarlarda, D₁-benzeri reseptörlerin ağrı gelişimine ve sürdürülmesine katkıda bulunduğu, D₂-benzeri reseptörlerin ise antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir (Almanza vd., 2015). Nitekim Taylor ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada nükleus akumbens'e selektif D₂ benzeri dopamin reseptör agonisti kuinpirol mikroenjeksiyonunun, arka pençede formalin kaynaklı nosisepsiyonu engellediği gösterilmiştir (Taylor vd., 2003). Liu ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada da, hipotalamik A11 çekirdeğindeki dopaminerjik nöronların aktivasyonunun, periferik sinir hasarının neden olduğu nöropatik ağrıyı D₂ benzeri dopaminerjik reseptörler aracılığıyla azalttığı bildirilmiştir (Liu vd., 2019).

Medulla spinalis'te dopaminerjik reseptörlerden baskın olarak eksprese edilen reseptör alt tipi olan D₂ reseptörler inhibitör işlev gösterirken (Neve vd., 2004; Lu vd., 2018), D₁ reseptör ailesinin post-reseptör süreçleri stimülatör özelliktedir (Neve vd., 2004). Hem pre-sinaptik hem de post-sinaptik nöronlarda eksprese edilen spinal dopamin reseptörleri, inisi antinosiseptif yollarının taşıdığı iletinin modülasyonunda rol oynarlar (van Reij vd., 2021).

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında, 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisine ağrı ve analjezi ile yakın ilişkisi bilinen dopaminerjik reseptörlerin olası katılımı D₂/D₃-dopaminerjik reseptörlerin spesifik blokörü olan sülpirid adlı ajan kullanılarak araştırılmıştır.

Sülpirid ön-uygulamalarının, sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.13**'de sunulmuştur.

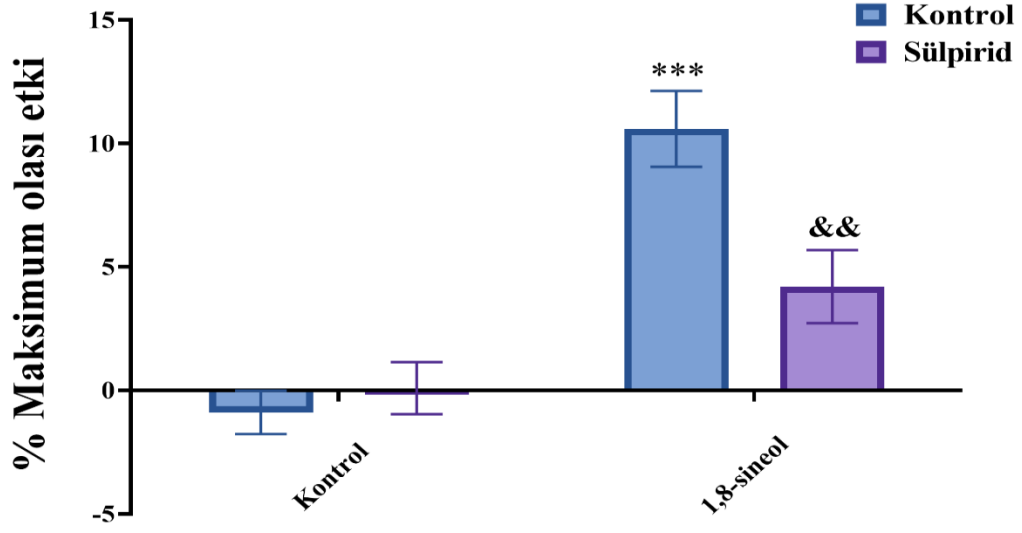
Çift yönlü ANOVA sonuçları sıcak plaka testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [F (1, 28) = 37.74, p < 0.001] ve antagonist [F (1, 28) = 4.53, p < 0.05] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [F (1, 28) = 8.43, p < 0.01] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, sülpirid'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklemediğine işaret etmiştir (p > 0.05). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan sülpirid uygulamasının, 1,8-

sineol'ün sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.01$).

Şekil 5.13

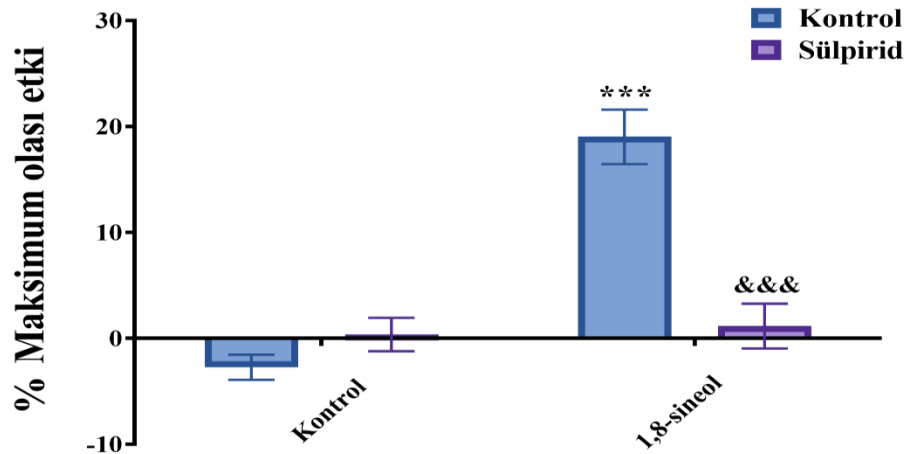
Sülpirid ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık && $p < 0.01$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.



Sülpirid ön-uygulamalarının, kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.14**'de sunulmuştur.

Şekil 5.14

Sülpirid ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.



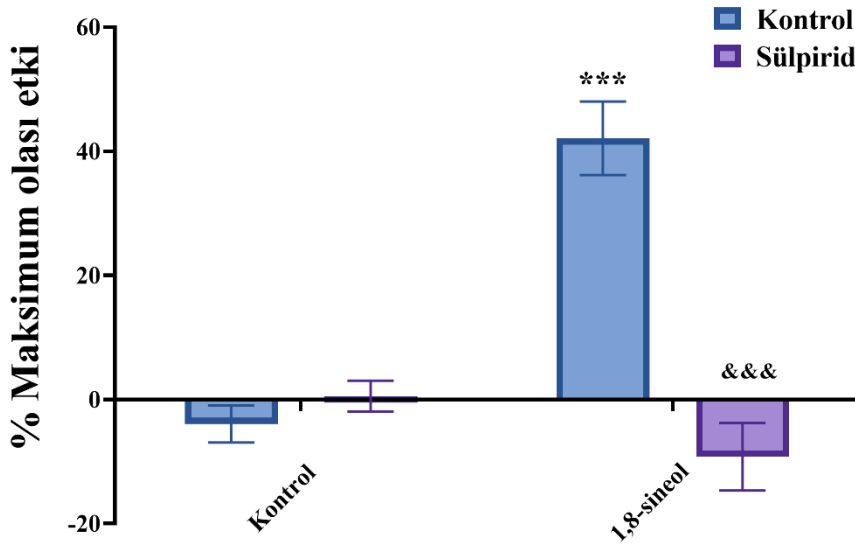
Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk daldırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 34.08, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 14.57, p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 29.36, p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, sülpirid'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan sülpirid uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Sülpirid ön-uygulamalarının, kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.15**'de sunulmuştur.

Şekil 5.15

*Sülpirid ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 16.52, p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 27.53, p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 39.04, p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, sülpirid'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan sülpirid uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk sıkıştırma testindeki antinosiseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Sülpirid ön-uygulamasının 1,8-sineol ile indüklenen antinosiseptif etkinliği her üç testte de antagonize etmiş olması, bu monoterpen'in santral antinosiseptif etkinliğine α_2 -adrenoseptörlerin yanı sıra D_2/D_3 -dopaminerjik reseptörlerin de aracılık ettiğini ortaya koymuştur.

SSS'de nosisepsiyon ve analjezi süreçlerine katkıda bulunan diğer bir reseptör tipi de kolinerjik muskarinik reseptörlerdir (De-Angelis ve Tata, 2016). Özellikle spinal kolinerjik sistem ve kolinerjik reseptörler, nosisepatif iletimin kontrolü ile yakından ilişkilidir (Mattila vd., 1968; Pleuvry ve Tobias, 1971). Asetilkolin(ACh)'in dorsal boynuzda, inisi noradrenerjik ve serotonerjik lifler tarafından aktive edilen kolinerjik internöronlardan salınabildiği (Jones ve Dunlop, 2007) ve ağırlı uyarıların omurilikteki ACh miktarını artırdığı (Eisenach, 1999) bilinmektedir. Ayrıca *i.t.* yolla uygulanan kolinomimetik ajanların spinal sinir uçlarından ACh salınımını taklit ederek antinosiseptif etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Hatta α_2 -adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin'in antinosiseptif etkilerinin atropin tarafından bloke edilebildiği, *i.t.* kolinesteraz inhibitörleri tarafından da artırıldığı gösterilmiştir (Bouaziz vd., 1995).

Özellikle M_2 reseptörlerin, *medulla spinalis* dorsal boynuzdaki ana muskarinik reseptör alt tipi olduğu bilinmektedir (Houglund ve Baghdoyan, 1997; Yung ve Lo, 1997). Diğer yandan M_2 , M_3 ve M_4 reseptör alt tiplerinin dorsal kök gangliyonunda (DRG) bulundukları ve burada daha ziyade orta ve küçük boyutlu nöronlarda lokalize oldukları gösterilmiştir (Tata vd., 2000). Söz konusu nöronlarda M_2 reseptör mRNA'sının ekspresyon düzeyleri yüksekken, M_3 ve M_4 transkript seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Tata vd., 1999). M_3 ve M_4 muskarinik reseptör alt tiplerinin, *medulla spinalis*'te internöronların arasına yerleştiği ve glutamaterjik nörotransmisyonun inhibisyonuna aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Zhang vd., 2007). Ayrıca M_2 , M_3 ve M_4 reseptör alt tiplerinin lamina II'deki nöronlara gelen GABAerjik inputların güçlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (Zhang vd., 2005).

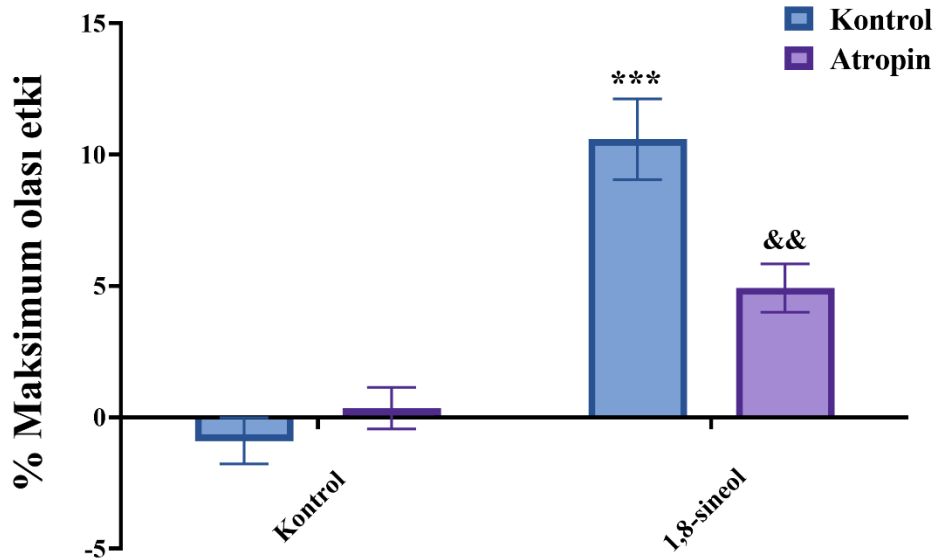
Yapılan çalışmalar M_2 ve M_4 muskarinik reseptörlerin, muskarinik agonistlerin analjezik etkilerine, yalnızca spinal seviyede değil supraspinal seviyede de aracılık ettiğini düşündürmektedir. Nitekim supraspinal M_2 ve M_4 reseptörlerin aktivasyonunun güçlü analjezik etkilere yol açabildiği gösterilmiştir. Söz konusu analjezik aktiviteye aracılık eden M_2 ve M_4 muskarinik reseptörlerin kesin lokalizasyonu henüz belirsiz olsa da, bu reseptörlerin ağrı uyarılarının iletiminde, modülasyonunda ve algılanmasında rol oynayan pons/medulla, orta beyin, talamus ve serebral korteks gibi beyin bölgelerinde eksprese edildiği düşünülmektedir (Levey vd., 1991; 1993; Wess vd., 2003).

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında, 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisine ağrı ve analjezi ile yakın ilişkisi bilinen kolinerjik reseptörler'in olası katılımı non-selektif muskarinik reseptör blokörü atropin kullanılarak araştırılmıştır.

Atropin ön-uygulamalarının, sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.16**'da sunulmuştur.

Şekil 5.16

*Atropin ön-uygulamalarının sıcak plaka testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinosiseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık && $p < 0.01$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



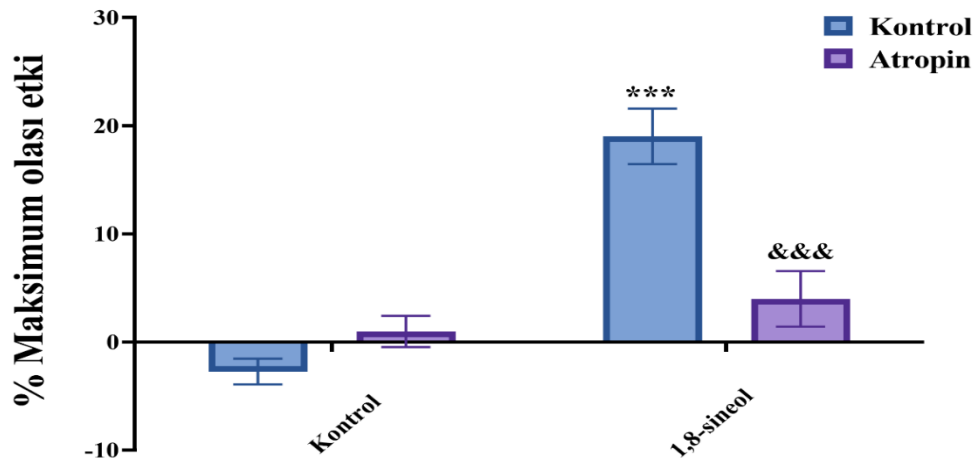
Çift yönlü ANOVA sonuçları sıcak plaka testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 55.89$, $p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 4.23$, $p < 0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 10.33$, $p < 0.01$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, atropin'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan atropin uygulamasının, 1,8-sineol'ün sıcak plaka testindeki antinoseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.01$).

Atropin ön-uygulamalarının, kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinoseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.17**'de sunulmuştur.

Şekil 5.17

*Atropin ön-uygulamalarının kuyruk daldırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinoseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



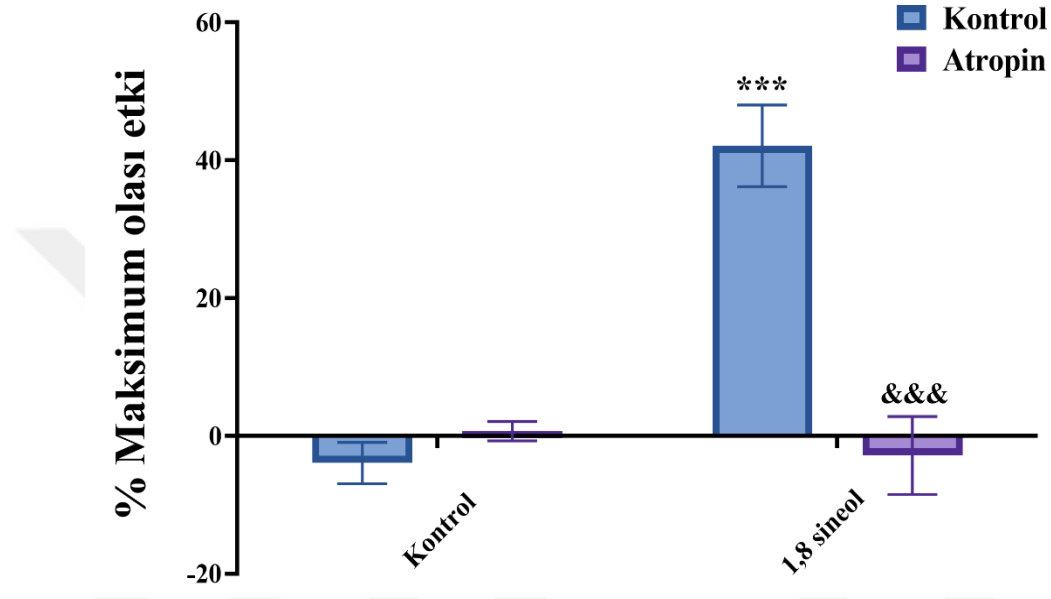
Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk daldırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 36.72$, $p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 7.68$, $p < 0.01$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 21.01$, $p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, atropin'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan atropin uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk daldırma testindeki antinoseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Atropin ön-uygulamalarının, kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinoseptif aktivite üzerine etkisi **Şekil 5.18**'de sunulmuştur.

Şekil 5.18

*Atropin ön-uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde 10 mg/kg 1,8-sineol tarafından indüklenen antinoseptif aktivite üzerine etkisi. Kontrol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık *** $p < 0.001$; 1,8-sineol Grubuna Karşı Anlamlı Farklılık &&& $p < 0.001$. Çift Yönlü ANOVA, post hoc Bonferroni testi, $n=8$.*



Çift yönlü ANOVA sonuçları kuyruk sıkıştırma testi için hesaplanan % MPE değerleri üzerine tedavi [$F(1, 28) = 23.21$, $p < 0.001$] ve antagonist [$F(1, 28) = 20.85$, $p < 0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında etkileşim [$F(1, 28) = 31.5$, $p < 0.001$] bulunduğunu göstermiştir.

Deney gruplarına ait % MPE değerleri arasında çoklu karşılaştırma yapmak amacıyla gerçekleştirilen Bonferroni analizleri, atropin'in tek başına % MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi indüklemediğine işaret etmiştir ($p > 0.05$). Diğer yandan farelere 1,8-sineol verilmesinden önce yapılan atropin uygulamasının, 1,8-sineol'ün kuyruk sıkıştırma testindeki antinoseptif etkinliğini antagonize ettiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Atropin ön-uygulamasının 1,8-sineol ile indüklenen antinoseptif etkinliği her üç testte de antagonize etmiş olması, bu fitokimyasalın santral antinoseptif etkinliğinde muskarinik reseptörlerin de rolü olduğuna işaret etmiştir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Uçucu yağlar, çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları nedeniyle çok sayıda hastalığın tedavisinde eski çağlardan beri kullanılmaktadırlar (Lizarraga-Valderrama, 2021). Bu tez çalışmasında *Eucalyptus* türlerinden elde edilen uçucu yağların SSS ile ilişkili farmakolojik etkilerinden yola çıkarak (Atta ve Alkofahi, 1998; Silva vd., 2003; Liapi vd., 2007; Aziz vd., 2019), ökaliptus uçucu yağının potansiyel antinosiseptif etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Uçucu yağının antinosiseptif etkinlik potansiyeli geçerliliği ve güvenilirliği yüksek (Le-Bars vd., 2001; Deuis vd., 2017) *in vivo* testler olan sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testleri ile değerlendirilmiştir. Ökaliptus uçucu yağının farelere 1 ve 10 mg/kg dozlarda *i.p.* yolla uygulanmasının her üç testte de % MPE değerlerini, anlamlı şekilde artırdığı görülmüştür. Farelerin motor performanslarını değerlendirmekte kullanılan Rota-rod testlerinin sonuçları bu uçucu yağın uygulanan dozlarda hayvanların motor performans parametrelerini değiştirmediğini, dolayısıyla; uygulanan dozlarda özgül bir antinosiseptif etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Deney hayvanlarına sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinde termal; kuyruk sıkıştırma testlerinde ise mekanik nitelikli nosiseptif uyaran uygulanmaktadır. Ayrıca sıcak plaka testi nosiseptif yanıtın supraspinal entegrasyonu ile ilişkiliyken; kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testleri spinal organizasyon ile ilgilidir (Le-Bars vd., 2001; Deuis vd., 2017). Bu çalışmada elde edilen deneysel veriler bu bilgilerin ışığında değerlendirildiğinde, ökaliptus uçucu yağının antinosiseptif etkisini hem termal hem de mekanik ağrı uyaranlarını taşıyan nosiseptif yollar üzerinde, santral mekanizmalar aracılığı ile gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Ökaliptus uçucu yağının antinosiseptif etkisinin ortaya koyulmasından sonra etkiden sorumlu olabilecek etken maddenin aydınlatılması için yağın fitokimyasal analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda uçucu yağın % 87.4 oranında 1,8-sineol taşıdığı ortaya koyulmuştur. Bu nedenle çalışmanın bundan sonraki kısmında uçucu yağın ana bileşeni olan 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisinin araştırılmasına odaklanılmıştır.

1,8-sineol'ün farelere 0.1, 0.5, 1, 10 ve 25 mg/kg dozlarda *i.p.* yolla uygulanması, ökaliptus yaprak uçucu yağına benzer şekilde, her üç testte de % MPE değerlerini, anlamlı şekilde artırmıştır. Rota-rod testlerinden elde edilen veriler 1,8-sineol'ün uygulanan dozların hiçbirinde farelerin motor koordinasyonlarında kontrol grubuna

göre anlamlı bir farklılığa neden olmadığını ortaya koymuş ve 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisinin spesifik olduğuna işaret etmiştir. Elde edilen bulgular 1,8-sineol'ün antinosiseptif aktivite profilinin ökaliptus uçucu yağının aktivite profiline benzediğini; etkinin hem termal hem de mekanik ağrı uyaranlarını taşıyan nosiseptif yollar üzerinde, santral mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıktığını göstermiştir. Literatürde 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisine işaret eden ve bu çalışmanın bulgularını destekleyen bazı araştırmalara rastlamak mümkünse de (Santos ve Rao, 2000; Liapi vd., 2007; Melo- Júnior vd., 2017; Zheng vd., 2019), bu monoterpen'in santral aracılıklı antinosiseptif etkinliğine monoaminerjik ve kolinerjik sistem reseptörlerinin katılımı daha önce araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, SSS'de ağrı ve analjezi modülasyonundaki rolleri iyi bilinen reseptörler olan α_2 -adrenerjik, D_2/D_3 -dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerin 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisine olası katılımlarını aydınlatmak üzere bazı mekanistik çalışmalar yürütülmüştür.

α_2 -adrenerjik, D_2/D_3 -dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerin 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkisinde rol oynayıp oynamadıklarını araştırmak üzere sırasıyla yohimbin (α_2 -adrenerjik reseptör blokörü), sülpirid (D_2/D_3 dopaminerjik reseptör blokörü) ve atropin (non-selektif muskarinik reseptör blokörü) ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Söz konusu ajanlar sıcak plaka, kuyruk daldırma ve kuyruk sıkıştırma testlerinin her üçünde de 1,8-sineol ile indüklenen antinosiseptif etkiyi antagonize etmiştir. Bu bulgular 1,8-sineol'ün santral antinosiseptif etkinliğine α_2 -adrenerjik, D_2/D_3 -dopaminerjik ve muskarinik reseptörlerin aracılık ettiğine işaret etmiştir.

Bu çalışmada 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğinde sadece α_2 -adrenerjik ve D_2/D_3 -dopaminerjik reseptörlerin rolü araştırılmış olmakla birlikte, etkiye diğer adreseptörlerin ve diğer dopaminerjik reseptör alt-tiplerinin de katılmış olması mümkündür. Söz konusu reseptörlerin antinosiseptif etkiye olası katılımlarının aydınlatılması için reseptör alt-tiplerine spesifik ajanlar ile yapılacak daha ileri mekanistik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer yandan 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğine katekolaminerjik ve kolinerjik sistemlerin yanı sıra serotonerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve nitreerjik sistemler gibi başka endojen sistemlerin de aracılık etmiş olması olasıdır. Dolayısıyla 1,8-sineol'ün bu

çalışmada ortaya koyulan antinosiseptif etkinliğine aracılık eden mekanizmaların kesin olarak aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada 1,8-sineol'ün termal ve mekanik kaynaklı akut nosiseptif uyaranlara karşı santral aracılıklı antinosiseptif etkinliğine odaklanılmıştır. Literatürde 1,8-sineol'ün çeşitli kimyasal uyaranlar ile indüklenen nosisepsiyona karşı antinosiseptif etkinlik gösterdiğine ilişkin bazı çalışmalar bulunsa da, bu fitokimyasalın periferik antinosiseptif etkinliğinin altında yatan farmakolojik mekanizmalar da hâlâ aydınlatılmayı beklemektedir. Bu bağlamda 1,8-sineol'ün ağrının periferik mekanizmaları ile ilişkili endojen mediyatörler, reseptörler ve enzimler üzerine olası etkilerinin çeşitli *in vivo* ve *in vitro* metodlar ile aydınlatılmasının da bilimsel literatüre katkıda bulunacağı açıktır.

Bu tez çalışmasında antinosiseptif etkiyi araştırmak için uygulanan yöntemler akut nosiseptif uyaran uygulanan yöntemlerdir. Diğer yandan 1,8-sineol'ün kronik ağrıya karşı da etkili olması mümkündür. Bu monotерpen'in analjezik etkinliğinin farklı deneysel ağrı modelleri (nöropatik, inflamatuvar ağrı modelleri gibi) üzerinde denenerek, etki mekanizmasının aydınlatılmasının da bu alandaki bilgilere katkıda bulunması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada ökalıptus uçucu yağı farelere parenteral yolla uygulanmış olmakla birlikte, uçucu yağların inhalasyonunun olfaktör bulbus yoluyla beynin limbik bölgelerini etkilediği ve bu bölgelerde çeşitli nörokimyasalların salıverilmesini sağlayarak ağrı duyusunun azalmasına neden olduğu bilinmektedir (Ali vd., 2015). Bu bağlamda uçucu yağın inhalasyon yolu ile uygulanmasını takiben yapılacak antinosiseptif aktivite çalışmalarının da bu uçucu yağ kullanılarak yapılacak aromaterapi uygulamalarının ağrılı hastalıklar üzerindeki etkinlik potansiyeli konusunda fikir vermesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKÇA

- Abotsi, W.K.M., Lamptey, S.B., Boakye-Gyasi, E. and Woode, E. (2017). *Albizia zygia* (DC.) J.F. Macbr. (Leguminosae-Mimosoideae) root extract exhibits antinociceptive and antipyretic activities in murine models. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 183-193.
- Adams, R.P. (2007). Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. (4.th Ed.). Illinois: Allured Publishing Corporation.
- Adeniyi, C.B., Lawal, T.O. and Mahady, G.B. (2009). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to extracts of *Eucalyptus camaldulensis* and *Eucalyptus torelliana*. *Pharmaceutical Biology*, 47(1), 99-102.
- Adriana, M. Ojeda-Sana, Catalina, M. van Baren, Miguel, A. Elechosa, Miguel, A. Juárez, and Silvia Moreno (2013). New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. *Food Control*, 31(1), 189-195.
- Akinmoladun, A.C., Jiddah-Kazeem, B.S., Bello, M. and Olaleye, M.T. (2023). Effect of standardized *Eucalyptus globulus* leaf extract on brain oxidative stress and aberrant neurochemistry of fructose-streptozotocin-induced diabetic rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 38(1), 65-72.
- Ali, B., Al-Wabel, N.A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S.A. and Anwar, F. (2015). Essential Oils Used In Aromatherapy: A Systemic Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 601-611.
- Almanza, A., Simón-Arceo, K., Coffeen, U., Fuentes-García, R., Contreras, B., Pellicer, F. and Mercado, F. (2015). A D2-like receptor family agonist produces analgesia in mechanonociception but not in thermonociception at the spinal cord level in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 137, 119-125.
- Al-Snafi, A.E., (2017). The pharmacological and therapeutic importance of *Eucalyptus* species grown in Iraq. *Journal of Pharmacy*, 7(3), 72-91.
- An, F., Bai, Y., Xuan, X., Bian, M., Zhang, G. and Wei, C. (2022). 1,8-cineole Ameliorates Advanced Glycation End Products-Induced Alzheimer's Disease-like Pathology In Vitro and In Vivo. *Molecules*, 27(12), 3913.

- Answine, J.F. (2018). *A Basic Review of Pain Pathways and Analgesia*. Anesthesiology News Special Edition, 137-145.
- Araç, N. (2010). Nöropatik-Nosiseptif Ağrı Tanımı ve Ayırımı, *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, 3(4), 30-33.
- Atta, A.H. and Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 60(2), 117-124.
- Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue Neurologique*, 175(1-2), 46-50.
- Attal, N. (2000). Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clinical Journal of Pain.*, 16, 118-130.
- Aubrun, F., Nouette-Gaulain, K., Fletcher, D., Belbachir, A., Beloeil, H., Carles, M., Cuvillon, P., Dadure, C., Lebuffe, G., Marret, E., Martinez, V., Olivier, M., Sabourdin, N. and Zetlaoui, P. (2019). Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine*, 38(4), 405-411.
- Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, *A.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(2), 37-48.
- Aziz, Z., Nasir, H.M., Ahmad, A., Setapar, S., Ahmad, H., Noor, M., Rafatullah, M., Khatoon, A., Kausar, M.A., Ahmad, I., Khan, S., Al-Shaeri, M. and Ashraf, G.M. (2019). Enrichment of Eucalyptus oil nanoemulsion by micellar nanotechnology: transdermal analgesic activity using hot plate test in rats' assay. *Scientific Reports*, 9(1), 13678.
- Balacs, T. (1997). Cineole-rich eucalyptus. *International Journal of Aromatherapy*, 8(2), 15-21.
- Bannister, K. and Dickenson, A.H. (2016). What do monoamines do in pain modulation? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 10(2), 143-148.
- Baranska, M., Schulz, H., Reitzenstein, S., Uhlemann, U., Strehle, M.A., Krüger, H., Quilitzsch, R., Foley, W. and Poop, J. (2005). Vibrational spectroscopic studies to acquire a quality control method of Eucalyptus essential oils. *Biopolymers*, 78, 237-248.
- Barbosa, L.C., Filomeno, C.A. and Teixeira, R.R. (2016). Chemical Variability and Biological Activities of Eucalyptus spp. Essential Oils. *Molecules*, 21(12), 1671.

- Başer, K.H.C., Gülbaba, A.G., Azcan, N., Kara, M., Kırimer, N., Kürkçüoğlu, M., Özek, T. and Özkurt, N. (1998). *Türkiye’de yetiştirilen bazı ökaliptus (Eucalyptus) türlerinin uçucu yağ verim ve bileşimlerinin ve üretim teknolojilerinin belirlenmesi*, Tarsus: Orman Bakanlığı Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Enstitüsü.
- Batish, D.R., Singh, H.P., Kohli, R.K. and Kaur, S. (2008). Eucalyptus essential oil as a natural pesticide, *Forest Ecology and Management*, 256(12), 2166-2174.
- Beauchamp, J., Kirsch, F. and Buettner, A. (2010). Real-time breath gas analysis for pharmacokinetics: monitoring exhaled breath by on-line proton-transfer-reaction mass spectrometry after ingestion of eucalyptol-containing capsules. *Journal of Breath Research*, 4(2), 026006.
- Beecham, G.B., Nessel, T.A. and Goyal, A. (2024). Lidocaine. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
- Belknap, J.K., Lamé, M. and Danielson, P.W. (1990). Inbred strain differences in morphine-induced analgesia with the hot plate assay: A reassessment. *Behavior Genetics*, 20, 333-338.
- Ben-Hsouna, A., Dhibi, S., Dhifi, W., Mnif, W., Ben-Nasr, H. and Hfaiedh, N. (2019). Chemical composition and hepatoprotective effect of essential oil from *Myrtus communis* L. flowers against CCL4-induced acute hepatotoxicity in rats. *RSC Advances*, 9(7), 3777-3787. <https://doi.org/10.1039/c8ra08204a>. PMID: 35518089, PMCID: PMC9060237.
- Benjamin, W.J. (2000). Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (Ed). *Practical Management of Pain*, (3th ed., pp. 117-145). Missouri: Mosby Inc.,
- Berge, O.G., Garcia-Cabrera, I. and Hole, K. (1988). Response latencies in the tail-flick test depend on tail skin temperature. *Neuroscience Letters*, 86, 284-288.
- Berker, E. and Dinçer, N. (2005). Kronik ağrı ve rehabilitasyon, *Ağrı*, 17(2), 10-16.
- Betts, T.J. (2000). Solid phase microextraction of volatile constituents from individual fresh Eucalyptus leaves of three species. *Planta Medica*, 66, 193-195.
- Blaschek, W., Ebel, S., Hilgenfeldt, U., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J. and Schulz, V. (2007). *Hagers Enzyklopadie der Arzneistoffe und Drogen*. Eucalyptus. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

- Blumenthal, M. et al. (eds) (1998). *The complete German Commission E monographs*. Austin, T.X., American Botanical Council.
- Botting, R., Ayoub S.S. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 72(2), 85-87.
- Bouaziz, H., Tong, C. and Eisenach, J.C. (1995). Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesthesia and Analgesia*, 80, 1140-1144.
- Bourne, K.Z., Bourne, N., Reising, S.F. and Stanberry, L.R. (1999). Plant products as topical microbicide candidates: assessment of *in vivo* and *in vitro* activity against herpes simplex virus type 2, *Antiviral Research*, 42(3), 219-226.
- Boya, H. (2016). Pain Pathways and Analgesics. In: Korkusuz, F. (eds) *Musculoskeletal Research and Basic Science*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20777-3_37
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. and Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10, 287-333.
- Breivik, H. (2024). 'Epidemiology of pain: Its importance for clinical management and research', in Christopher Eccleston, Christopher Wells, and Bart Morlion (eds), *European Pain Management* (Oxford, 2017; online edn, Oxford Academic, 1 Jan. 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780198785750.003.0002>
- Brooks P.M. and Day R.O. (1991). Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *The New England Journal of Medicine*, 324(24), 1716-1725.
- Broom, D. (2001). The evolution of pain. *Symposium on The science and Philosophy of Pain II*, 70, 17-21.
- Bylund, D.B. (2013). Adrenergic Receptors. W.J. Lennarz, M.D. Lane (Eds.), *Encyclopedia of Biological Chemistry* (2nd Ed., pp. 57-60). Cambridge: Academic Press.
- Caldas, G.F.R., Limeira, M.M.F., Araújo, A.V., Albuquerque, G.S., Silva-Neto, J.C., da Silva, T.G., da Costa-Silva, J.H., de Menezes, I.R.A., da Costa, J.G.M. and Wanderley, A.G.I. (2016). Repeated-doses and reproductive toxicity studies of the monoterpene 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 297-306.

- Calixto, J.B., Beirith, A., Ferreira, J., Santos, A., Filho, V.C. and Yunes, R.A. (2000). Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytotherapy Research*, 14(6), 401-418.
- Carroll, I., Mackey, S. and Gaeta, R. (2007). The role of adrenergic receptors and pain: The good, the bad, and the unknown. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 26(1), 17-21.
- Carter, R.B. (1991). Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on rat hot plate: Effect of Behavioral Endpoint, *Pain*, 47(2), 211-220.
- Ceremuga, T.E., McClellan, C.B., Green, X.C., Heber, B.E., Jolly, M.L., Malone, T.B., Schaaf, J.L. and Isaacs, A.P. (2017). Investigation of the Anxiolytic and Antidepressant Effects of Eucalyptol (1,8-cineole), a Compound From Eucalyptus, in the Adult Male Sprague-Dawley Rat. *American Association of Nurse Anesthesiology Journal*, 85(4), 277-284.
- Chakote, K., Guggenheimer, J. (2019). Implications of use of opioid-containing analgesics for palliation of acute dental pain. *Journal of Opioid Management*, 15(1), 35-41.
- Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., and Simmons, D.L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13926-13931.
- Chao, L.K., Hua, K.F., Hsu, H.Y., Cheng, S.S., Liu, J.Y. and Chang, S.T. (2005). Study on the antiinflammatory activity of essential oil from leaves of *Cinnamomum osmophloeum*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(18), 7274-7278.
- Cho, K.H. (2012). 1,8-cineole protected human lipoproteins from modification by oxidation and glycation and exhibited serum lipid-lowering and anti-inflammatory activity in zebrafish. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, 45(10), 565-570.
- Chua, L.S., (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 805-817.
- Cohen, B., Ruth, L.J. and Preuss, C.V. (2023). Opioid Analgesics. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).

- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N.B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D.L., Dworkin, R.H. and Raja, S.N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3,17002.
- Coppen, J.J.W. and Hone, G.A. (1992). Eucalyptus oils: a review of production and markets (NRI Bulletin 56). University of Greenwich, Natural resources institute.
- Croteau, R., Alonso, W.R., Koepp, A.E. and Johnson, M.A. (1994). Biosynthesis of monoterpenes: partial purification, characterization, and mechanism of action of 1,8-cineole synthase. *Archives Biochemistry and Biophysics*, 309(1), 184-192.
- Cui, Y., Zhang, Q., Yin, K., Song N., Wang, B. Lin, H. (2020). DEHP-induce damage in grass carp hepatocytes and the remedy of *Eucalyptol*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 206, 111151.
- Culić, M., Keković, G., Grbić, G., Martać, L., Soković, M., Podgorac, J. and Sekulić, S. (2009). Wavelet and fractal analysis of rat brain activity in seizures evoked by camphor essential oil and 1,8-cineole. *General Physiology and Biophysics*. 28, 33-40.
- Curvers, J., Rijks, J., Cramers, C., Knauss, K. and Larson, P. (1985). Temperature programmed retention indexes: calculation from isothermal data. Part 1: Theory. *Journal of High Resolution Chromatography*, 8, 607-610.
- Cuthbert, (2023). Pain physiology and pain pathways. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 29(5), 132-135.
- D'amour, F.E. and Smith, D.L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72(1), 74-79.
- Dao, L., Jiang, L., Chen, Y. and Ayisa, Sa-C. (2023). Study on the opening effect of eucalyptol on the blood-brain barrier and its brain pharmacokinetics. *Biomedical Chromatography*, 37(6), 5631.
- De-Angelis, F. and Tata, A.M. (2016). Analgesic Effects Mediated by Muscarinic Receptors: Mechanisms and Pharmacological Approaches. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 16(3), 218–226.
- Demir-Özkay, U. and Can, O.D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice, *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 109, 23-30.

- Deuis, J.R., Dvorakova, L.S. and Vetter, I. (2017). Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 284.
- Dhakad, A.K., Pandey, V.V., Beg, S., Rawat, J.M. and Singh, A. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of Eucalyptus leaf essential oil: a review. *Journal of Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833-848.
- Dougnon, G. and Ito, M. (2020). Inhalation Administration of the Bicyclic Ethers 1,8- and 1,4-cineole Prevent Anxiety and Depressive-Like Behaviours in Mice. *Molecules*, 25(8),1884.
- Duisken, M., Sandner, F., Blömeke, B. and Hollender, J. (2005). Metabolism of 1,8-cineole by human cytochrome P450 enzymes: identification of a new hydroxylated metabolite. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1722(3), 304-311.
- Dunham, N.W. and Miya, T.S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *Journal of the American Pharmacist Association*, 46, 208-209.
- Eddy, N.B. and Leimbach, D. (1953). Synthetic analgesics II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 107(3), 385-393.
- Eisenach, J.C. (1999). Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sciences*, 64, 549-554.
- Elaissi, A., Rouis, Z., Salem, N.A., Mabrouk, S., Salem, Y., Salah, K.B.H., Aouni, M., Farhat, F., Chemli, R., Harzallah-Skhiri, F. and Khouja, M.L. (2012). Chemical composition of 8 Eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine*, 12, 81-95.
- Erdine, S. (1999). *Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı*. İstanbul, Türk Algoloji Derneği.
- Erdine, S. (2000). Ağrı mekanizmaları. S. Erdine (Ed.), *Ağrı* (ss 3-11). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Erdine, S. (2013). *Ağrının kitabı*, 11-68. İstanbul, Yıkılmazlar Basım Yay. Prom. ve Kağıt San. Tic. Ltd. Şti.
- Erdine, S., Hamzaoglu, O., Özkan, Ö., Balta, E. and Domaç, M. (2001). Türkiye'de erişkinlerin ağrı prevalansı, *Ağrı*, 13(2), 22-30.
- Ertekin, C. (1993). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi, İ. Yegül (Ed.), *Ağrı ve Tedavisi*, 1-18. İzmir, Yapım Matbaacılık.

- Ertin, I.H., Gunduz, O. and Ulugol, A. (2015). Contribution of nociceptin/orphanin FQ receptors to the anti-nociceptive and hypothermic effects of dipyrone. *Acta neuropsychiatrica*, 27(1), 48-52.
- Espejo, E.F. and Mir, D. (1993). Structure of the rat's behaviour in the hot-plate test. *Behavioural Brain Research*, 56, 171–176.
- Eti-Aslan, F. and Çinar, F. (2023). Prevalence of pain in adult population in Türkiye. *Ağrı*, 35(2):83–95
- Fairbanks, C.A., Stone, L.S. and Wilcox, G.L. (2009). Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacology and Therapeutics*, 123(2), 224-238.
- Ferdousi, M. and Finn, D.P. (2018). Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Progress in Brain Research*, 239, 121-177.
- Ferreira-da Silva, F.W., da Silva-Alves, K.S., Alves-Fernandes, T.A., Coelho-de Souza, A.N. and Leal-Cardoso, J.H. (2015). Effects of 1,8-cineole on Na currents of dissociated superior cervical ganglia neurons. *Neuroscience Letters*, 595, 45-49.
- Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Kamerman, P.R., Lund, K., Moore, A., Raja, S.N., Rice, A.S., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B.H. and Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.
- Finnerup, N.B. (2019). Nonnarcotic Methods of Pain Management. *New England Journal of Medicine*, 380(25), 2440-2448.
- Frischenschlager, O. and Pucher, I. (2002). Psychological management of pain. *Disability and Rehabilitation*, 24(8), 416-422.
- Funk, C.D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science*, 294(5548), 1871-1875.
- Gabra, B.H. and Sirois, P. (2003). Beneficial effect of chronic treatment with the selective bradykinin B1 receptor antagonists, R-715 and R-954, in attenuating streptozotocindibabetic thermal hyperalgesia in mice. *Peptides*, 24(8), 1131-1139.
- Gerriets, V., Anderson, J., Patel, P. and Nappe, T.M. (2024). Acetaminophen. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
- Gezgin, D. (2007). *Bitki mitoslari* ,144. (5. Baskı) İstanbul, Sel Yayınevi.

- Ghlichloo, I. and Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
- Giovannitti, J.A., Thoms, S.M. and Crawford, J.J. (2015). Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia Progress*, 62(1), 31-38.
- Goldberg, D.S. and McGee, S.J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770.
- Gonzales, V.A., Martelli, M.F. and Baker, J.M. (2000). Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation*, 14, 69-83.
- Gonzalez-Hermosillo, D.C., Gonzalez-Hermosillo, L.M., Villaseñor-Almaraz, M., Ballesteros-Herrera, D., Moreno-Jimenez, S., Corona-Cedillo, R., Velasco-Campos, F., Carrillo-Ruiz, J.D. and Roldan-Valadez, E. (2023). Current concepts of pain pathways: a brief review of anatomy, physiology, and medical imaging. *Current Medical Imaging*. <https://doi.org/10.2174/1573405620666230519144112>. PMID: 37211855.
- Gulecha, V.S., Sivakumar, T., Mahajan, M.S. and Upasani, C.D. (2010). Antiinflammatory activity of Tephrosia Purpurea leaves. *Pharmacologyonline*, 1, 227-232.
- Guy, G.P., Zhang, K., Bohm, M.K., Losby, J., Lewis, B., Young, R., Murphy, L.B. and Dowell, D. (2017). Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006-2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(26), 697-704.
- Hąc-Wydro, K. and Szydło, K. (2016). The influence of environmentally friendly pesticide - *Eucalyptol* - alone and in combination with *terpinen-4-ol* on model bacterial membranes. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 146, 918-923.
- Hammond, D.L. (1989). Inference of pain and its modulation from simple behaviors. C.R. Chapman, J.D. Loeser (Eds.), *Advances in Pain Research and Therapy: Issues in Pain Management* (ss 69–91). New York, Raven Press.
- Hayward, K.L., Powell, E.E., Irvine, K.M. and Martin, J.H. (2016). Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(2), 210-22.
- He, F., Ru, X. and Wen, T. (2020). NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4777.

- Henschke, N., Kamper, S.J. and Maher, C.G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(1), 139-147.
- Hieble, J.P. (2009). Adrenergic Receptors. L.R. Squire (Ed.) *Encyclopedia of Neuroscience* (ss 135-139). Oxford, Academic Press.
- Hoch, C.C., Petry, J., Griesbaum, L., Weiser, T., Werner, K., Ploch, M., Verschoor, A., Multhoff, G., Bashiri-Dezfouli, A. and Wollenberg, B. (2023). 1,8-cineole (eucalyptol): A versatile phytochemical with therapeutic applications across multiple diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 167, 115467.
- Houglund, A.U. and Baghdoyan, H.A. (1997). M2, M3 and M4, but not M1, muscarinic receptor subtypes are present in rat spinal cord. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281, 470-477.
- Hudspith, M.J., Sindall, P.J. and Munglani, R. (2006). Physiology of pain. H.C., Hemmings, P.M., Hopkins (Eds.). *Foundations of Anesthesia* (2nd ed.) (pp. 267-285). Philadelphia, Mosby Elsevier.
- International Association for the Study of Pain (IASP). IASP terminology. 2017. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Accessed June 2020.
- Iqbal U., Malik A., Sial, N.T., Mehmood, M.H., Uttra, A.M., Tulain, U.R., Erum, A., Fayyaz-Ur Rehman, M., Welson, N.N., Mahmoud, M.H., Alexiou, A., Papadakis, M. and El-Saber-Bathia G. (2025). *Eucalyptol* Attenuates Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Rats by Modulating the ICAM-1, eNOS and COX/LOX Pathways: Insights from In Silico, In Vitro and In Vivo Approaches. *Food and Chemical Toxicology*, 115319.
- Iraj, R. (2000). Chemical composition and antimicrobial properties of essential oils of *Thymus x-porlock* and *Zataria multiflora*. *Life and Medical Sciences*, 136, 205-476.
- Irwin, S., Houde, R.W., Bennett, D.R., Hendershot, L.C. and Seevers, M.H. (1951). The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 101, 132-143.
- Isa, A.S. and Chetty, S. (2021). Physiology and pathophysiology of chronic pain (part I). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 27(6), 266-270.

- Isa, A.S. and Chetty, S. (2022). Physiology and pathophysiology of chronic pain (part II). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 28(1), 11-14.
- Jalilzadeh-Amin, G. and Maham, M. (2015). The application of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in medicinal plants, inhibits castor oil-induced diarrhea in rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(4), 594-599. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.935862>. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25327386.
- Jang, Y.S., Yang, Y.C., Choi, D.S. and Ahn, Y.J. (2005). Vapor phase toxicity of marjoram oil compounds and their related monoterpenoids to *Blattella germanica* (Orthoptera: Blattellidae), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(20), 7892-7898.
- Jones, B.R., El-Merhibi, A., Ngo, S.N., Stupans, I. and McKinnon, R.A. (2008). Hepatic cytochrome P450 enzymes belonging to the CYP2C subfamily from an Australian marsupial, the koala (*Phascolarctos cinereus*), *Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology and Pharmacology*, 148(3), 230-237.
- Jones, P.G. and Dunlop, J. (2007). Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain. *Neuropharmacology*, 53, 197-206.
- Jóźwiak-Bebenista, M. and Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(1), 11-23.
- Juergens, U.R., Dethlefsen, U., Steinkamp, G., Gillissen, A., Repges, R. and Vetter, H. (2003). Antiinflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: A double-blind placebocontrolled trial. *Respiratory Medicine*, 97(3), 250-256.
- Kanjhan, R. (1995). Opioids and pain, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22, 397-403.
- Karabulut, N., Yaman-Aktaş, Y., Gürçayır, D., Yılmaz, D. and Gökmen, V. (2015). Patient satisfaction with their pain management and comfort level after open-heart surgery. *Australian Journal of Advanced Nursing*, 32, 16–25.
- Kasap, M. and Can, Ö.D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sciences*, 163, 55-63.
- Kayaalp, S. O. (2009). *Tıbbi Farmakoloji*. (2. Baskı, ss. 705-915). Ankara, Pelikan Yayıncılık.

- Kayhan, Z. (1997). *Klinik Anestezi* (2. Baskı, ss. 759-787). İstanbul, Logos Yayıncılık.
- Kayser, V., Viguier, F., Melfort, M., Bourgoin, S., Hamon, M. and Masson, J. (2015). Altered nociception in mice with genetically induced hypoglutamatergic tone, *Neuroscience*, 293, 80-91.
- Kesim, M., Duman, E., Kadioğlu, M. and Yarış, E. (2002). Hayvanlarda deneysel akut ağrı modelleri, *Ağrı*, 14, 16-21.
- Khan, A., Vaibhav, K., Javed, H., Tabassum, R., Ahmed, M.E., Khan, M.M., Khan, M.B., Shrivastava, P., Islam, F., Siddiqui, M.S., Safhi, M.M. and Islam, F. (2014). 1,8-cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid Beta toxicated PC12 cells: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochemical Research*, 39(2), 344-352.
- Khan, A., Khan, S. and Kim, Y.S. (2019). Insight into Pain Modulation: Nociceptors Sensitization and Therapeutic Targets. *Current Drug Targets*, 20(7), 775-788.
- Kırimer, N., Köseoğlu, Ç., İşcan, G., Kürkcüoğlu, M. and Başer, K. (2014). Bazı yağ altı sularının uçucu bileşikleri ve mikrobiyal kontrolleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(1), 23-28.
- Kim, D.Y., Kang, M.K., Park, S.H., Lee, E.J., Kim, Y.H., Oh, H., Choi, Y.J., and Kang, Y.H. (2017). *Eucalyptol* ameliorates Snail1/ β -catenin-dependent diabetic disjunction of renal tubular epithelial cells and tubulointerstitial fibrosis. *Oncotarget*, 8(63), 106190-106205.
- Kim, K.Y., Seo, H.J., Min, S.S., Park, M., and Seol, G.H. (2014). The effect of 1,8-cineole inhalation on preoperative anxiety: a randomized clinical trial. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 820126.
- Korkmaz, H. (2021). Madde, Diyalektik ve Toplum, *Bilim ve Aydınlanma Akademisi*, 3(4), 189.
- Kukkar, A., Bali, A., Singh, N. and Jaggi, A.S. (2013). Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Archives of Pharmacal Research*, 36(3), 237-251.
- Kuru, T., Yeldan, I., Zengin, A., Kostanoğlu, A., Tekeoğlu, A., Akbaba, Y.A. and Tarakçı D. (2011). The prevalence of pain and different pain treatments in adults. *Ağrı*, 23, 22-27.
- Le-Bars, D., Gozariu, M. and Cadden, S.W. (2001). Animal models of nociception, *Pharmacological Reviews*, 53(4), 597-652.

- Lee, G.I. and Neumeister, M.W. (2020). Pain. *Clinics in Plastic Surgery*, 47(2), 173-180.
- Lee, G., Park, J., Kim, M.S., Seol, G.H. and Min, S.S. (2019). Analgesic effects of eucalyptus essential oil in mice. *Korean Journal of Pain*, 32(2), 79-86.
- Leung, A.Y. and Foster, S., (1996). Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics, (2nd Ed., ss 232–233). John Willey & Sons.
- Levey, A.I., Kitt, C.A., Simonds, W.F., Price, D.L. and Brann, M.R. (1991). Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *Journal of Neuroscience*, 1(10), 3218-3226.
- Lewin, R. (1997). *Modern İnsanın Kökeni* (N. Özüaydın, Çev.). Ankara, Tübitak Popüler Bilim Yayınları.
- Li, C., Liu, S., Lu, X. and Tao, F. (2019). Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Current Neuropharmacology*, 17(12), 1176-1182.
- Liapi, C., Anifantis, G., Chinou, I., Kourounakis, A.P., Theodosopoulos, S., and Galanopoulou, P. (2007). Antinociceptive properties of 1,8-cineole and beta-pinene, from the essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* leaves in rodents. *Planta Medica*, 73(12), 1247-1254.
- Liu, S., Tang, Y., Shu, H., Tatum, D., Bai, Q., Crawford, J., Xing, Y., Lobo, M.K., Bellinger, L., Kramer, P. and Tao, F. (2019). Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*, 160(2), 334-344.
- LiverTox. (2020). *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. Opioids, Opioid Antagonists. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD).
- Lizarraga-Valderrama, L.R. (2021). Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytotherapy Research*, 35(2), 657-679.
- Lourens, A.C.U., Reddy, D., Başer, K.H.C., Viljoen, A.M., and Van-Vuuren, S.F. (2004). In vitro biological activity and essential oil composition of four indigenous South African *Helichrysum* species, *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 253-258.

- Lu, Y., Doroshenko, M., Lauzadis, J., Kanjiya, M.P., Rebecchi, M.J., Kaczocha, M., and Puopolo, M. (2018). Presynaptic inhibition of primary nociceptive signals to dorsal horn lamina I neurons by dopamine. *Journal of Neuroscience*, 38, 8809.
- MacKenzie, C., Goerke, T., Buecking, M., Heidemann, M., Leichtle, A., Ringbeck, B., Möllenkolk, F., Ploch, M., Bruchhage, K.L. and Pries, R. (2023). Determination of orally administered 1,8-cineol in nasal polyp tissues from chronic rhinosinusitis patients using gas chromatography: mass spectrometry. *Scientific Reports*, 13(1), 3605.
- Mahdavi, S. and Nakhjavani, M. (2022). 1,8 cineole protects type 2 diabetic rats against diabetic nephropathy via inducing the activity of glyoxalase-I and lowering the level of transforming growth factor-1 β . *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), 567-572.
- Mattila, M.J., Ahtee, L. and Saarnivaara, L. (1968). The analgesic and sedative effects of nicotine in mice, rabbit and golden hamsters. *Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae*, 46, 74-78.
- Maurya, A.K., Aggarwal, G., Vashisath, S., Kumar, V. and Agnihotri, V.K. (2023). Chemodiversity and α -Glucosidase Activity of Eucalyptus Species from Northwestern Himalaya, India. *Chemistry & Biodiversity*, 20(8), e202300223. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300223>. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37463873.
- McLafferty, F.W. and Stauffer, D.B. (1989). *The Wiley/NBS Registry of Mass Spectral Data*, New York: J.Wiley and Sons.
- Melek, I.M., Serarslan, Y. and Duman, T. (2005). Nöropatik ağrı mekanizmaları, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 27(2), 97-105.
- Melo-Júnior, J.M., Damasceno, M.B., Santos, S.A., Barbosa, T.M., Araújo, J.R., Vieira-Neto, A.E., Wong, D.V., Lima-Júnior, R.C. and Campos, A.R. (2017). Acute and neuropathic orofacial antinociceptive effect of *eucalyptol*. *Inflammopharmacology*, 25(2), 247-254.
- Merskey, H.M. (1986). Pain terms, *Pain*, (suppl. 3, pp. 215-221).
- Mills, C., Cleary, B.J., Gilmer, J.F. and Walsh, J.J. (2004). Inhibition of acetylcholinesterase by tea tree oil, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(3), 375-379.

- Mirchandani, A., Saleeb, M. and Sinatra, R. (2011). Acute and chronic mechanisms of pain. *Essentials of Pain Management*, (pp. 45-54). New York, Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-87579-8_4
- Molus, L. and Kansal, A. (2022). Visceral pain, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 23(9), 535-539.
- Moon, H.K., Kang, P., Lee, H.S., Min, S.S., Seol, G.H. (2014). Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(5), 688-693. <https://doi.org/10.1111/jphp.12195>. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24341327.
- Morcia, C., Malnati, M. and Terzi, V. (2012). In vitro antifungal activity of *terpinen-4-ol*, *eugenol*, *carvone*, *1,8-cineole (eucalyptol)* and *thymol* against mycotoxigenic plant pathogens. *Food Additives & Contaminants Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 29(3), 415-422.
- Morgan, E., Mikhail, M.S., Murray, M.J. and Larson, P.C. (2004). Ağrı tedavisi. *Klinik Anesteziyoloji*, (M.Tulunay ve H. Cuhruk, Çev.; ss 309-358). Ankara, Güneş Kitabevi.
- Morgan, G.E. and Mikhail, M.G. (1996). Pain Management. In: *Clinical Anesthesiology* (2 ed., pp. 274-316). New Jersey, PrenticeHall International.
- Mubarak, E.E., Zeenelabdin, A.L., Ahmed, I.F.A., Ahmed, A.B.A. and Taha, R.M. (2015). Essential oil compositions and cytotoxicity from various organs of *Eucalyptus camaldulensis*. *International Journal of Agriculture and Biology*, 17, 320-326.
- Munir, M.A., Enany, N. and Zhang, J.M. (2007). Nonopioid analgesics. *Medical Clinics of North America*, 91(1), 97-111.
- Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W. and Weil, P.A. (1990). *Harper'in Biyokimyası* (G. G.Akdoğan, S. Ersöz, N. Turgan, Çev.; ss 788-801). Ankara, Hacettepe TAŞ.
- Nagi, S.S., Marshall, A.G., Makdani, A., Jarocka, E., Liljencrantz, J., Ridderström, M., Shaikh, S., O'Neill, F., Saade, D., Donkervoort, S., Foley, A.R., Minde, J., Trulsson, M., Cole, J., Bönnemann, C.G., Chesler, A.T., Bushnell, M.C., McGlone, F. and Olausson, H. (2019). An ultrafast system for signaling mechanical pain in human skin. *Science Advances*, 5(7), 1297.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw1297>. PMID: 31281886. PMCID: PMC6609212.

- Nasel, C., Nasel, B., Samec, P., Schindler, E. and Buchbauer, G. (1994). Functional imaging of effects of fragrances on the human brain after prolonged inhalation, *Chemical Senses*, 19(4), 359-364.
- Neve, K.A., Seamans, J.K. and Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *Journal of Receptors Signal Transduction*, 24, 165-205.
- Oelhaf, R.C., Del-Pozo, E. and Azadfard, M. (2024). Opioid Toxicity(Archived). *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
- Ossipov, M.H., Morimura, K. and Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(2), 143-151.
- Ossipov, M.H., Lai, J., King, T., Vanderah, T.W., Malan, T.P., Hruby, V.J. and Porreca, F. (2004). Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *Journal of Neurobiology*, 61, 126-148.
- Öngel, K. (2017). Ağrı tanımı ve sınıflaması. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 9(1), 12-14.
- Pandurangan, K., Krishnappan, V., Subramanian, V. and Subramanyan, R. (2014). Antinociceptive effect of certain dimethoxy flavones in mice. *European Journal of Pharmacology*, 727, 148-157.
- Parker, C. E. (1907). Determination of eucalyptol in Eucalyptus oil. *Pharmazeutische Zeitung*, 52, 879.
- Pass, G.J., McLean, S. and Stupans, I. (1999). Induction of xenobiotic metabolising enzymes in the common brushtail possum, *Trichosurus vulpecula*, by Eucalyptus terpenes, *Comparative Biochemistry and Physiology C. Pharmacology, Toxicology, Endocrinology*, 124(3), 239-246.
- Paul, K., Ganguly, U., Chakrabarti, S. and Bhattacharjee, P. (2020). Is 1,8-Cineole-Rich Extract of Small Cardamom Seeds More Effective in Preventing Alzheimer's Disease than 1,8-Cineole Alone? *Neuromolecular Medicine*, 22(1),150-158.
- Pearson, M. (1993). The good oil: Eucalyptus oil distilleries in Australia. *Australian Historical Archaeology*, 11, 99-107.

- Pino, J.A., Marbot, R., Quert, R. and Garcia, H. (2002). Study of essential oils of *Eucalyptus resinifera*, *E. tereticornis* and *Corymbia maculata* (Hook.) grown in Cuba. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 1-14.
- Pleuvry, B.J. and Tobias, M.A. (1971). Comparison of the antinociceptive activities of physostigmine, oxotremorine and morphine in mouse. *British Journal of Pharmacology*, 43, 706-714.
- Pries, R., Jeschke, S., Leichtle, A. and Bruchhage, K.L. Modes of Action of 1,8-Cineol in Infections and Inflammation. *Metabolites*. 13(6), 751. <https://doi.org/10.3390/metabo13060751>. PMID: 37367909. PMCID: PMC10301542.
- Queremel-Milani, D.A. and Davis, D.D. (2023). Pain Management Medications. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>
- Rahimi-Nasrabad, M., Nazarian, S., Farahani, H., Koohbijari, G.R.F., Ahmadi, F. and Batooli, H. (2013). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oil and methanol extracts of *Eucalyptus largiflorens* F. Muell. *International Journal of Food Properties*, 16(2), 369-381.
- Raj, P.P. (2000). Ağrı taksonomisi. S. Erdine. (Ed.). *Ağrı* (1. Baskı., ss. 12-20). İstanbul, Alemdar Ofset.
- Raj, P.P. (2007). Taxonomy and classification of pain, In: *The handbook of chronic pain*. (pp. 41-56). Newyork, Nova Sience Publishers.
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman, P.R., Ushida, T. and Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 161(9), 1976-1982.
- Rašković, A., Milanović, I., Pavlović, N., Čebović, T., Vukmirović, S. and Mikov, M. (2014). Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 225.
- Remberg, P., Björk, L., Hedner, T. and Sterner, O. (2004). Characteristics, clinical effect profile and tolerability of a nasal spray preparation of *Artemisia abrotanum* L. for allergic rhinitis. *Phytomedicine*, 11(1), 36-42.

- Ringkamp, M., Dougherty, P.M. and Raja, S.N. (2018). Chapter 1-Anatomy and Physiology of the Pain Signaling Process. H. T. Benzon, S. N. Raja, S. S. Liu, S. M. Fishman, S. P. Cohen (Eds.) *Essentials of Pain Medicine* (Fourth Edition, pp. 3-10), Elsevier, ISBN 9780323401968.
- Rocha-Caldas, G.F., Oliveira, A.R., Araújo, A.V., Lafayette, S.S., Albuquerque, G.S., Silva-Neto-Jda, C., Costa-Silva, J.H., Ferreira, F., Costa, J.G. and Wanderley, A.G. (2015). Gastroprotective Mechanisms of the Monoterpene 1,8-Cineole (Eucalyptol). *PLoS One*. 10(8), e0134558.
- Ryu, S., Park, H., Seol, G.H. and Choi, I.Y. (2014). 1,8-cineole ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced ischaemic injury by reducing oxidative stress in rat cortical neuron/glia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(12), 1818-1826.
- Salem, M.Z., Ashmawy, N.A., Elensary, H.O. and El-Settawy, A.A. (2015). Chemotyping of diverse Eucalyptus species grown in Egypt and antioxidant and antibacterial activities of its respective essential oils. *Natural Product Research*, 29(7), 681-685.
- Santos, F. A., Rao and V.S.N. (1997), Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8-cineole, the main constituent of Eucalyptus and rosemary oils. *European Journal of Pharmacology*, 331, 253-258.
- Santos, F.A., and Rao, V.S.N (2000). Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8- cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytotherapy Research*, 14(4), 240-244.
- Sasaguri, T., Taguchi, T., Murata, Y., Kobayashi, K., Iizasa, S., Iizasa, E., Tsuda, M., Hirakawa, N., Hara, H., Yoshida, H. and Yasaka, T. (2018). Interleukin-27 controls basal pain threshold in physiological and pathological conditions. *Scientific Reports*, 8(1), 11022.
- Sayeli, V., Nadipelly, J., Kadhivelu, P., Cherian, B.V., Shanmugasundaram, J. and Subramanian, V. (2019). Antinociceptive effect of flavonol and a few structurally related dimethoxy flavonols in mice. *Inflammopharmacology*, 27, 1155-1167.
- Scarborough, B.M. and Smith, C.B. (2018). Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA: Cancer Journal of Clinicians*, 68(3), 182-196.

- Sefidkon, F., Bahmanzadegan, A., Assareh, M.H. and Abravesh, Z. (2009). Seasonal variation in volatile oil of Eucalyptus Species in Iran, *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 15(1), 106-120.
- Serafino, A., Sinibaldi-Vallebona, P., Andreola, F., et al. (2008). Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunology*, 9, 17.
- Sert, E., Sert, A., Kalaycı, M.Z., Sakarya, A.A. and Yüksel, Ş.B. (2015). *Turkish Journal of Internal Medicine*, 3(2), 35-40.
- Sezik, E. (1976). *Karabucak'taki iki okaliptetumda yetiştirilen bazı Eucalyptus türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar*. [Doçentlik Tezi]. Hacettepe Üniversitesi.
- Shala, A.Y and Gururani, M.A. (2021). Phytochemical Properties and Diverse Beneficial Roles of *Eucalyptus globulus* L., A Review. *Horticulturae*, 7(11), 450.
- Shinu, P., Morsy, M.A., Nair, A.B., Mouslem, A.K.A., Venugopala, K.N., Goyal, M., Bansal, M., Jacob, S. and Deb, P.K. (2022). Novel Therapies for the Treatment of Neuropathic Pain: Potential and Pitfalls. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3002.
- Silva, V., Abebe, W., Sousa, S.M., Duarte, V.G., Machado, M.I.L. and Matos, F.J.A. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2-3), 277-283.
- Smith, H.S. (2012). Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician*. 15(3 Suppl), ES93-110.
- Sobreira-Dantas-Nóbrega-de Figuêiredo, F.R., Monteiro, Á.B., Alencar-de Menezes, I.R., Sales, V.D.S., Petícia-do Nascimento, E., Kelly-de Souza-Rodrigues, C., Bitu-Primo, A.J., Paulo-da Cruz, L., Amaro, É.D.N., de Araújo-Delmondes, G., Leite-de Oliveira-Sobreira-Nóbrega, J.P., Pereira-Lopes, M.J., Martins-da Costa, J.G., Bezerra-Felipe, C.F. and Kerntopf, M.R. (2019). Effects of the *Hyptis martiusii* Benth. Leaf essential oil and 1,8-cineole (eucalyptol) on the central nervous system of mice. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110802.
- Soković, M., Glamočlija, J., Marin, P.D., Brkić, D., van Griensven, L.J. (2010). Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. *Molecules*. 15(11), 7532-7546.

<https://doi.org/10.3390/molecules15117532>. PMID: 21030907. PMCID: PMC6259430.

- Steeds, C.E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 27(12), 507-511.
- Steeds, C.E. (2016). The anatomy and physiology of pain. *Basic Sciences*, 34(2), 55-59.
- Strong, J., Unruh, A.M., Wright, A., Baxter, G.D. (2002). Understanding pain. J. Strong, A.M. Unruh, A. Wright, G.D. Baxter (Eds). Pain: A textbook for therapists (pp. 3-99). London, Churchill Livingstone.
- Suliman, K.D. and Al-Dulimi, F.I. (2008). The synergistic inhibitory effect *Ulmus rubra* and *Eucalyptus microtheca* against *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhimurium* isolated from food poisoning. *Journal of Education and Science*, 21(3), 28-52.
- Takaishi, M., Fujita, F., Uchida, K., Yamamoto, S., Sawada-Shimizu, M., Hatai-Uotsu, C., Shimizu, M. and Tominaga, M. (2012). 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Molecular Pain*, 8, 86.
- Tan, E. (2009), *Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Klavuzu*, Nöropatik Ağrı Platformu (1. Baskı), İstanbul, Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş.
- Tata, A.M. and Vilaro, M.T. (2000). Mengod G. Muscarinic receptor subtypes expression in rat and chick dorsal root ganglia. *Brain Research Molecular Brain Research*, 82, 1-10.
- Tata, A.M., Vilaró, M.T., Agrati, C., Biagioni, S., Mengod, G. and Augusti-Tocco, G. (1999). Expression of muscarinic m2 receptor mRNA in dorsal root ganglia of neonatal rat. *Brain Research*, 824, 63-70.
- Tatlı, İ.İ. (2012). Doğal Aromaterapötik Yağlar ile Cilt Terapisi. *Türkiye Klinikleri Journal Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 5(4), 46-53.
- Taylor, B.K., Joshi, C. and Uppal, H. (2003). Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain. *Brain Research*, 987(2), 135-143.
- Tisserand, R. and Young, R. (2014). *Essential Oils Safety*. (2nd ed.). London: Churchill Livingstone Elsevier.
- Toloza, A.C., Zygodlo, J., Cueto, G.M., Biurrun, F., Zerba, E. and Picollo, M.I. (2006). Fumigant and repellent properties of essential oils and component compounds

- against permethrin-resistant *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae) from Argentina, *Journal of Medical Entomology*, 43(5), 889-895.
- Tombul, A.G. (2011). *Türkiye Eucalyptus'ları* (288771) [Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Toprak, D., Doğan, N., Altinel, L., Köse, K.C., Ergan, V., Işık, C., Aksoy, Y. and Ozdemir, A., (2008). The prevalence of low back pain and risk factors among adult population in Afyon region, Turkey. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 42(5), 328-333.
- Traboulsi, A.F., El-Haj, S., Tueni, M., Taoubi, K., Abi Nader, N. and Mrad, A. (2005). Repellency and toxicity of aromatic plant extracts against the mosquito *Culex pipiens molestus* (Diptera: Culicidae), *Pest Management Sciences*, 61(6), 597-604.
- Treede, R.D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S. and Wang, S.J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27.
- Trescot, A.M., Datta, S., Lee, M. and Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 11(2), 133-153.
- Tsang, A., Von-Korff, M., Lee, S., Alonso, J., Karam, E., Angermeyer, M.C., Borges, G.L., Bromet, E.J., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Lepine, J.P., Haro, J.M., Levinson, D., Oakley-Browne, M.A., Posada-Villa, J., Seedat, S. and Watanabe, M. (2008). Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *Journal of Pain*, 9(10), 883-891.
- Turan-Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir-Özkay, Ü. and Can, Ö.D. (2021). 5-HT_{1A} Serotonergic, α -Adrenergic and Opioidergic Receptors Mediate the Analgesic Efficacy of Vortioxetine in Mice. *Molecules*, 26(11), 3242.
- Tütüncü, R. and Günay, H. (2011). Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(2), 257-262.
- Uludağ, B. (2007). Nöropatik ağrı nedenleri. *Klinik Gelişim*, 20(3), 1-68.

- Van-Reij, R., Salmans, M., Eijkenboom, I., Van-den Hoogen, N.J., Joosten, E. and Vanoevelen, J.M. (2021). Dopamine-neurotransmission and nociception in zebrafish: An anti-nociceptive role of dopamine receptor drd2a. *European Journal of Pharmacology*, 912, 174517.
- Ventafridda, V. and Caraceni, A. (1991). Cancer pain classification: a controversial issue. *Pain*, 46, 1-2.
- Vijayakumar, K., Manigandan, V., Jeyapragash, D., Bharathidasan, V., Anandharaj, B. and Sathya M. (2020). *Eucalyptol* inhibits biofilm formation of *Streptococcus pyogenes* and its mediated virulence factors. *Journal of Medical Microbiology*, 69(11), 1308-1318. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001253>. PMID: 32930658.
- Vrooman, B.M. and Youngren, K.M. (2002). Chronic pain management. In: Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD, Editors. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*. (7th ed., pp.1071-1082). McGraw Hill.
- Webb, C.M. and Steeds, C.E. (2022). The anatomy and physiology of pain, *Clinics in Integrated Care*, 14, 100115.
- Welz, A.N., Emberger-Klein, A. and Menrad, K., (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focusgroup study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 92.
- Wess, J., Duttaroy, A., Gomeza, J., Zhang, W., Yamada, M., Felder, C. C., Bernardini, N. and Reeh, P.W. (2003). Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review. *Life Sciences*, 72(18-19), 2047–2054.
- Wise, M.G. and Rundell, J.R. (1997). Ağrı ve analjezikler. *Konsültasyon psikiyatrisi: kısa bir rehber*. (ss. 124-136). Ankara, Compos Mentis Yayınları.
- Woessner J.W. (2005). *Weiner's Pain Management*. Chapter 4: Overview of pain: Classification and concepts. (7th Edt, pp.35-47), *CRC Press*.
- Wong, C.H., Day, P., Yarmush, J., Wu, W.H., and Zbuzek, U.K. (1994). Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesthesia & Analgesia*. 79(2), 303-306.
- Woolf, C.J. and Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.

- Woolfe, G. and Macdonald, A.D. (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 80(3), 300-307.
- Wright, M.E. and Rizzolo, D. (2017). An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *Journal of the American Academy of PAs*, 30(3),13-17.
- Yam, M.F., Loh, Y.C., Tan, C.S., Khadijah-Adam, S., Abdul-Manan, N. and Basir, R. (2018). General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2164.
- Yang, Y.C., Choi, H.Y., Choi, W.S., Clark, J.M. and Ahn, Y.J. (2004). Ovicidal and Adulticidal Activity of *Eucalyptus globulus* Leaf Oil Terpenoids against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(9), 2507- 2511.
- Yasaei, R., Katta, S., Patel, P., Saadabadi, A. (2024). Gabapentin. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
- Yoburn, B.C., Morales, R., Kelly, D.D. and Inturrisi, C.E. (1984). Constraints on the tailflick assay: morphine analgesia and tolerance are dependent upon locus of tail stimulation. *Life Sciences*, 34, 1755-1762.
- Yuan, G., Wahlqvist, M.L., He, G., Yang, M. and Li, D. (2006). Natural products and antiinflammatory activity, *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, 15(2), 143-152.
- Yung, K.K. and Lo, Y.L. (1997). Immunocytochemical localization of muscarinic M2 receptor in the rat spinal cord. *Neuroscience Letters*, 229, 81-84.
- Yücel, A. and Özyalçın, N. S. (2002). *Çocukluk çağında ağrı* (s. 17-19). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Zeraatpisheh, Z. and Vatanparast, J. (2015). Eucalyptol induces hyperexcitability and epileptiform activity in snail neurons by inhibiting potassium channels. *European Journal of Pharmacology*, 764, 70-78.
- Zhang, H.M., Li, D.P., Chen, S.R. and Pan, H.L. (2005). M2, M3 and M4 receptor subtypes contribute to muscarinic potentiation of GABAergic inputs to spinal dorsal horn neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313, 697-704.

- Zhang, H.M., Zhou, H.Y., Chen, S.R., Gautam, D., Wess, J. and Pan, H.L. (2007). Control of glycinergic input to spinal dorsal horn neurons by distinct muscarinic receptor subtypes revealed using knockout mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 323, 963-971.
- Zheng, X.B., Zhang, Y.L., Li, Q., Liu, Y.G., Wang, X.D., Yang, B.L., Zhu, G.C., Zhou, C.F., Gao, Y., and Liu, Z.X. (2019). Effects of 1,8-cineole on neuropathic pain mediated by P2X2 receptor in the spinal cord dorsal horn. *Science Reports*, 9(1), 7909.
- Zöllner, C. and Stein, C. (2007). Opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (177), 31-63.
- <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:1,8-Cineole.svg> (Erişim Tarihi: 19.03.2025)

EKLER

EK-1 Etik Kurul İzin Belgesi



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 6 Dosya Kayıt No: 21-44 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Eucalyptus globulus Labill. uçucu yağının ve 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof.Dr. Gökalp İŞCAN, Ecz.Hümeýra ÖKSÜZ
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c (Erkek)196
DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 21-44 dosya kayıt no'lu ve "Eucalyptus globulus Labill, uçucu yağının ve 1,8-sineol'ün antinosiseptif etkinliğinin araştırılması başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2021-44	KARAR TARİHİ: 16.06.2021

ÖZ GEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Hümeýra ÖKSÜZ

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri:

- 2023- Devam ediyor, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD Tezli Yüksek Lisans Programı
- 2008-2013, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Mesleki Deneyimi:

- 2021- Devam ediyor, Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü
- 2020-2021, Bursa Şehir Hastanesi
- 2018-2020, Bursa Devlet Hastanesi
- 2016-2018, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH
- 2015-2016, Afyonkarahisar Sandıklı Devlet Hastanesi
- 2014-2015, Afyonkarahisar Sinanpaşa Devlet Hastanesi