



**KATP KANALLARININ α -KUMARİK
ASİTİN OLASI ANTİNOSESİPTİF
ETKİSİNE KATKISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ienas KARA MOHAMMED

Eskişehir 2025

**KATP KANALLARININ α -KUMARİK ASITIN OLASI ANTİNOSİSEPTİF
ETKİSİNE KATKISI**

Ienas KARA MOHAMMED

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

**Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ
TÜRKMEN**

AnadoluÜniversite

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Eskişehir

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Koordinatörlüğü tarafından TYL-2023-2327 proje kodlu proje (Yüksek Lisans Tez) ile
desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ienas KARA MOHAMMED'ın “**KATP KANALLARININ o-KUMARİK ASİTİN OLASI ANTİNOSİSEPTİF ETKİSİNE KATKISI**” başlıklı tezi **24 Haziran 2025** 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.**

	<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Danışman)	: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN.	
Üye	: Prof. Dr. Rana ARSLAN	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Hazal EKEN	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

KATP KANALLARININ *o*-KUMARİK ASİTİN OLASI ANTİNOSİSEPTİF ETKİSİNE KATKISI

Ienas KARA MOHAMMED

Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Ağrı günlük yaşamı etkileyen ve her insanın tecrübe ettiği rahatsız edici bir histir. Antioksidan özellik gösterilen fenolik asitler ağrı kesici etkinlik açısından dikkat çeken doğal biyoaktif bileşiklerdir. Bitkilerde yaygın olarak bulunan ve kumarik asit izomeri olan *o*-kumarik asitin ağrı kesici etki gösterdiğine dair literatürlerde henüz bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu tez çalışmasında, *o*-kumarik asitin 25, 50 ve 100 mg/kg, *i.p.*, dozlarda ağrı kesici etkinliğinin farelerde asetik asit ile indüklenen kıvranma testi uygulanarak araştırılması amaçlanmıştır. *o*-kumarik asitin antinosisieptif etkisi pozitif kontrol ilaç olarak kullanılacak olan 30 mg/kg diklofenak ile karşılaştırılacaktır. Potasyum kanalları, organizmada en yaygın ve en çeşitli iyon kanalı sınıfıdır; bu kanalların açılması analjezi ile sonuçlanır. *o*-Kumarik asidin mekanizmasında K_{ATP} kanal yolunun rolünü araştırmak ve guanilat siklazın potasyum kanalının aktivasyonuna katkısını belirlemek amacıyla K_{ATP} kanal blokeri olarak 10 mg/kg *i.p.* glibenklamid ve guanilat siklazın blokeri olarak 20 mg/kg *i.p.* metilen mavisi kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre, K_{ATP} kanalının *o*-kumarik asidin analjezik etkisinde önemli bir rol oynadığı, buna karşılık sGMP'nin etkisinin olmadığı ve K_{ATP} kanallarının aktivasyonunun farklı mekanizmalarla gerçekleştiği belirlenmiştir. Özetle, *o*-kumarik asidin belirgin bir periferik analjezi sağladığına inanılmakta ve bu çalışmaya dayanarak yapılacak ileri araştırmaların etkili bir yaklaşım sunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *o*-kumarik asit, Ağrı, Potasyum kanalı, Guanilat siklaz

ABSTRACT

CONTRIBUTION OF K_{ATP} CHANNEL TO THE POSSIBLE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF *o*-COUMARIC ACID

Ienas KARA MOHAMMED

Department of Pharmacology

Programme in Master's Degree

Graduate School of Anadolu University, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Pain is an uncomfortable feeling that affects daily life and is experienced by every person. Phenolic acids, which have antioxidant properties, are natural bioactive compounds that are noteworthy for pain-relieving activity. There is no study yet in the literature showing that *o*-coumaric acid, which is an isomer of coumaric acid and is commonly found in plants, has an analgesic effect. In this thesis study, it was aimed to investigate the analgesic effectiveness of *o*-coumaric acid at doses of 25, 50 and 100 mg/kg, *i.p.* by applying the acetic acid-induced writhing test in mice. The antinociceptive effect of *o*-coumaric acid had compared with 30 mg/kg diclofenac which used as a positive control drug. Potassium channels are the most popular, widely distributed, and diverse class of ion channels in bodies, opening of these channels results in analgesia. To investigate the role of K_{ATP} channel pathway in *o*-coumaric acid mechanism and to determine the contribution of GS on activation potassium channel 10mg/kg, *i.p.* of glibenclamide as K_{ATP} channel blocker and 20mg/kg, *i.p.* of methylene blue as GS blocker were used. According to the obtained data, it was determined that the K_{ATP} channel plays a significant role in analgesic effect of *o*-coumaric acid, while sGMP does not, and that the activation of K_{ATP} channels occurs through different mechanisms. In summary, it is believed that *o*-coumaric acid provides notable peripheral analgesia and further research based on this study will provide an efficient approach.

Key Words: *o*-coumaric acid, Pain, Potassium channel, Guanylate cyclase

5/07/2025

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 programıyla 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

Ienas KARA MOHAMMED

5/07/2025

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis/dissertation is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules, throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “Scientific Plagiarism Detection Program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Ienas Kara Mohammed

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana inanan ve yüksek lisans tezimi kendi danışmanlığında tamamlamam için bu fırsatı veren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği sabır, saygı, öğretileri ve çalışmama duyduğu güven için teşekkür ederim. Onunla ve iyi donanımlı laboratuvarında çalışmak bir zevkti.

Prof. Dr. Rana ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım boyunca beni cesaretlendirmesinin yanı sıra nezaketi, çabaları, desteği ve yeteneklerime olan güveni için minnettarım. Ayrıca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştığı için teşekkür ederim.

Ailemize sınırsız destekleri, nazları ve bana olan güvenleri için en büyük ve derin teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım. Hayatımda her zaman huzur ve güven kaynağım olmuş olan babama ve her zorlukta yanımda durup beni destekleyen sevgili anneme özel teşekkürlerimi iletmek isterim. Duaları, geçtiğim her zor aşamada bana ulaştı.

Dr. Ph. Ahmed ALSHAMEERY ve Dr. Ph. Elhem DALLALİ'ye yardımları ve beni desteklemek için hiçbir çabadan kaçınmadıkları için teşekkür ederim. Laboratuvardaki meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma en derin teşekkürlerimi sunarım, Arş. Gör. Cansu BÖLÜKBAŞ'a, Arş. Gör. Gülsüm Helvacı ve Ecz. İrem MOLLA ISA'ya birlikte geçirdiğimiz keyifli ve zor zamanlar için teşekkür ederim.

Son olarak, sürekli olarak beni motive eden ve her zorlukta yanımda duran sevgili arkadaşlarıma (Haya Abu Kwaik, Aya Swaie, Esraa Aziz, Fatima Jilou) derin teşekkürlerimi sunarım. Sizin teşvikleriniz ve sarsılmaz inancınız benim için çok şey ifade etti ve her birinize gerçekten minnettarım.

ETKİL KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 5 Dosya Kayıt No:23-25 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"NO-sGMP- KATP Kanalının o -kumarik asitin olası antinoseptif etkisine katkısı"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Ecz.Ienas KARA MOHAMMED
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c/(Erkek/120)

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	-------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN'in araştırma yürütücüsü olduğu 23-25 dosya kayıt no'lu ve "NO-sGMP- KATP Kanalının o -kumarik asitin olası antinoseptif etkisine katkısı" başlıklı etik kurul proje başvurusu Deney Hayvanları etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2023-25	KARAR TARİHİ: 14.06.2023

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☒ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy.Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☒ Katıldı ☐ Katılmadı	
		☐ Katıldı ☐ Katılmadı	

5/07/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tez çalışmamın hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.

Ienas KARA MOHAMMED

5/07/2025

DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE

I declare that I have not used generative artificial intelligence programs at any stage of the preparation, execution, data analysis, etc. of this study.



Ienas Kara Mohammed

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK	v
BEYANNAMESİ	
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL	vi
PRINCIPLES AND RULES	
TEŞEKKÜR	vii
ETKİL KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	viii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	ix
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL	x
INTELLIGENCE USAGE	
İÇİNDEKİLER	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. ALAN YAZIN	3
2.1. Ağrı	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.2.1. Süreye bağlı olarak	4
2.2.1.1. Akut ağrı	4
2.2.1.2. Kronik ağrı	5
2.2.2. Mekanizmaya bağlı olarak	5
2.2.2.1. Nöropatik ağrı	5
2.2.2.2. Nosiseptif ağrı	6
2.2.2.3. İnflamatuvar ağrı	6
2.2.2.4. Disfonksiyonel ağrı	7
2.3. Ağrı Fizyolojisi	7

2.3.1. Nosiseptörler	7
2.3.2. Ağrı yolları	9
2.3.3. Ağrı kontrolünde seviye teorisi	13
2.3.3.1. Kapı kontrol teorisi	13
2.3.3.2. İnisi inhibitör yollar	14
2.3.3.3. Endojen opioid sistemi	14
2.4. K ⁺ Kanalları ve Ağrı Sinyali	14
2.4.1. Ağrı sinyalizasyonunda sGMP/PKG/KATP yollar	16
2.5. Mevcut Ağrı Tedavisi ve Yeni İlaç Geliştirme	18
2.6. Fenolik Asitler	19
2.6.1. o-Kumarik asit	21
3. GEREÇLER	23
3.1. Kullanılan Malzemeler	23
3.2. Kullanılan cihazlar	23
3.3. Deney Hayvanları	23
4. MATERYAL VE METOT	23
4.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	23
4.2. Asetik Asitle İndüklenen Kıvrınma Testi	24
4.3. İstatistiksel Analiz	24
5. BULGULAR	25
5.1. Etki analizi	25
5.2. Etki mekanizması analizi	26
5.2.1. Glibenklamid ön uygulamasının o-kumarik asit etkisindeki rolü	26
5.2.2. Metilen mavisi ön uygulamasının o-kumarik asit etkisindeki rolü	27
6. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	28
6.1. TARTIŞMA	28

6.2. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
KAYNAKÇA	33
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. <i>o</i> -kumarik asit ve diklofenak'ın asetik asitle indüklenen kıvranma sayısı üzerine % inhibisyonu	26
--	-----------



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Nosiseptör ünitesi	8
Şekil 2.2 Ağrı yolağı	10
Şekil 2.3 Nosiseptif ağrı modülasyonu	12
Şekil 2. 4 Ağrının kapı kontrol teorisi	13
Şekil 2. 5 Fenol ve fenolik Asit Halkasının Yapısı	19
Şekil 2. 6 o-Kumarik asit izomerlerinin yapıları	21
Şekil 5.1 25, 50 ve 100 mg/kg, i.p., o-kumarik asitin kıvrınma sayıları üzerine etkileri	25
Şekil 5.2 50 mg/kg, o-kumarik asitin kıvrınma sayıları üzerine etkilesine 10 mg/kg, glibenklamid ön uygulamasının etkisi	27
Şekil 5.3 50 mg/kg, o-kumarik asitin kıvrınma sayıları üzerine etkilesine 20 mg/kg, metilen mavisi ön uygulamasının etkisi	28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	:	Varyans analizi
ANP	:	Atriyal natriüretik peptid
ATP	:	Adenosine Triphosphate
BNP	:	B tipi natriüretik peptid
CMC	:	Karboksimetil selüloz
CO	:	karbon monoksit
COX	:	Cyclooxygenase enziminin
DRG	:	Dorsal kök ganglionu
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EDRF	:	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
FDA	:	Gıda ve İlaç İdaresi
GABA	:	Glisin ve gama-amino-bütirik-asit
Gi/o	:	G-protein bağlı reseptörler
H ₂ S	:	hidrojen sülfid
IASP	:	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
<i>i.c.v</i>	:	Intraserebroventriküler
<i>i.p.</i>	:	Intraplantar
<i>i.t</i>	:	Intratekal
K ⁺	:	Potassium kanalları
K _{ATP}	:	ATP'ye duyarlı K ⁺ kanallarının
L-NMMA	:	Nitrik oksit sentaz inhibitörü
MB	:	Metilen mavisi

MSS	:	Merkezi sinir sistemi
NE	:	Noradrenalin
NMD	:	N-metil-d-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
NS	:	Nosiseptif spesifik
NSAII	:	Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar
PAG	:	Periaqueductal gri maddeden
PK	:	Protein kinaz
RVM	:	Rostral ventromedial medulla
sGMP	:	Siklik guanozin monofosfat
SNRI	:	Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
TAT	:	Tamamlayıcı ve alternatif tıbbı
WDR	:	Geniş dinamik aralık

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne (IASP) göre 1979 yılında ağrı, "doku hasarı ile bağlantılı hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlanmıştır. Bu kavram uzmanlar ve araştırmacılar arasında kabul görmüştür ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de dahil olmak üzere bir dizi profesyonel, hükümet ve sivil toplum kuruluşu tarafından da onaylanmıştır (Raja vd., 2020). Dünya genelinde insanların tahmini olarak %20'si ağrı çekmektedir ve her yıl %10'una kronik ağrı teşhisi konulmaktadır (Goldberg ve McGee 2011). Ağrı, vücut için koruyucu bir mekanizma görevi görmektedir ve doku hasarını önlemektedir. Zaman içinde devam eder ve uyumsuz hale gelirse, kronik ağrıya dönüşebilmektedir. Ağrının kişisel bir deneyim olması ve bir çok faktörün ağrıya neden olabilmesi nedeniyle ağrının farmakolojik yönetiminin her hasta için özel olarak tasarlanması gerekliliğini doğurmaktadır (Amaechi vd., 2021). Farmakolojik tedavide özellikle üç farklı kategori ilaç grubu; asetaminofen, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve opioidler yaygın olarak kullanılmaktadır (NalamAShu, 2013). Ağrının bir çok hastalık ile beraber yaygın olarak hissedilmesi yaygın analjezik kullanımına ve dolayısıyla advers ilaç reaksiyonlarında artışa neden olmaktadır (CazASu vd., 2015).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tamamlayıcı ve alternatif tıbbın (TAT) yetişkinler tarafından en yaygın kullanıldığı rahatsızlıklardan biri ağrıdır (Jahromi vd., 2021). DSÖ yakın zamanda geleneksel tıbbı (bitkisel ilaçlar dahil), modern tıbbın kurulması ve yayılmasından önce yüzlerce yıldır var olan ve günümüzde hala kullanılan tedavi teknikleri olarak tanımlamıştır (Kamboj, 2000).

Hidroksisinnamik asitler meyve, sebze ve içeceklerde (kahve, çay, şarap) bulunan fenolik bileşiklerdir. Biyoaktif olmaları nedeniyle farmakoloji uygulamalarında önemli bir yere sahiptirler (Abramovič, H. (2015). Hidroksisinnamik asitler arasında kumarik asit türevleri özellikle de son yıllarda dikkat çekmeye başlamış ve farmakolojik özellikleri vurgulanmaya başlanmıştır. Kumarik asitin aromatik halka üzerindeki hidroksil grubunun konumunda farklılık gösteren; *p*-kumarik asit, *m*-kumarik asit ve *o*-kumarik asit olmak üzere üç farklı izomeri vardır (Koc vd., 2016). Farmakolojik çalışmaların daha çok *p*-kumarik asit üzerine odaklandığı görülmektedir. *p*-kumarik asitin antioksidan, anti-kanser, antimikrobiyal, antiviral, analjezik ve anti-inflamatuar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir

(Pei vd., 2016). *o*-kumarik asit ise yapısal olarak *p*-izomeriyle ilişkili olmakla birlikte hakkında yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapısal benzerlik ve sahip olduğu antioksidan ve anti-inflamatuar (Kim, ve Kim., 2020) özellik nedeniyle ise analjezik etki gösterebileceği varsayılmaktadır.

Analjezi yani ağrı yitimi, hem merkezi hem de periferik seviyelerde çeşitli nörokimyasalları içeren karmaşık bir süreçtir. Mevcut analjeziklerle ilgili etkinlik ve güvenlik sorunları, araştırmaları ağrı kontrol sürecinde rol oynayan farklı sistemleri hedef alan yeni ilaçlar geliştirmeye yönlendirmektedir (Kaşık vd., 2019). Farklı yapılara, fonksiyonel özelliklere ve farmasötik duyarlılığa sahip olan potasyum kanalları, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde kendilerini aktive eden birçok ilacın neden olduğu analjezik etkiye geniş ölçüde katılan yaygın bir ağrı kontrol mekanizmasıdır (Ocaña vd., 2004). Artan kanıtlar ise, özellikle periferde sGMP (siklik guanozin monofosfat) ile uyarılan *ATP*'ye duyarlı K^+ (K_{ATP}) kanallarının ağrı algısını modüle ettiğini ve analjezik ilaçların antinosiseptif aktivitesine katıldığını göstermektedir (Parvardeh vd., 2018).

Tüm bu bilgilerden hareketle bu tez çalışmasının amacı; farklı dozlarda (25, 50, 100 mg/kg, *i.p.*) uygulanan *o*-kumarik asidin periferik analjezik etkinliğini farelerde asetik asitle indüklenen kıvrınma testi ile değerlendirmek ve sGMP/PKC/ K_{ATP} kanal yolağının analjezik/antinosiseptif aktiviteye katkısını araştırmaktır.

2 ALAN YAZIN

2.1 Ağrı

Günümüzde ağrı, birçok insanın karşılaştığı en ciddi sorunlardan biridir. Ağrıyı kısa ve kesin bir şekilde tanımlamak zordur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği, iki yıl süren tartışmalardan sonra 1979 yılında ağrıyı "doku hasarına bağlı hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlamıştır (Raja vd., 2020), Kuzey Amerika Hemşirelik Tanıları Birliği'ne göre ağrı, bir kişinin önemli bir rahatsızlık veya hoş olmayan bir his hissettiği ve bildirdiği bir durumdur. Kişi ağrıyı can sıkıcı, acı verici, batıcı, ağrıyan, zonklayan veya yoğun bir duyu olarak nitelendirmektedir (Kumar ve Elavarasi, 2016). Ağrı, birbirini tamamlayan iki yönü olan öznel bir deneyimdir: biri belirli bir vücut bölgesinde lokalize bir his, diğeri ise deneyimi en aza indirmeye veya sonlandırmaya yönelik davranışlarla ilişkili hoş olmayan işaretlerdir (Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior, 1987). Uzmanlara göre ağrı, olası doku hasarının yaygın bir işaretidir. Sonuç olarak, ağrı bir savunma mekanizması olarak kullanılmaktadır. Patolojik ağrı durumları, hem periferik hem de merkezi olarak nosiseptif süreçteki bozulmaların veya psikolojik koşulların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Anormal rahatsızlık ile potansiyel doku hasarı arasında ayırım yapmak önemlidir. Doktora gitmenin en yaygın nedeninin ağrı olması nedeniyle akut ve kronik ağrı topluma önemli klinik, ekonomik ve sosyal maliyet yüklemektedir. Ağrıya bağlı hastalıklar, hastaları ve ailelerini çok fazla stres altına sokmaktadır. Depresyon ve yetersiz sosyal becerilere ek olarak opioidlerin aşırı kullanımı, kötüye kullanımı, ve bağımlılığı da bunlar arasındadır (Dinakar ve Stillman, 2016). Duygusal durum, kaygı düzeyi, odaklanma ve dikkat dağınıklığı, geçmiş anılar ve deneyimler ve çeşitli ek faktörlerin tümü ağrı deneyimini artırabilmektedir veya azaltabilmektedir (Ossipov vd., 2010).

2.2 Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması araştırma ve klinik amaçlar için oldukça önemlidir. Hasta ve klinisyen arasındaki iletişimi geliştirmektedir, ağrının doğasını belirlemeyi kolaylaştırmaktadır ve her bir sendroma özgü tedavi seçeneklerini geliştirmektedir. 1986 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından karmaşık bir ağrı sınıflandırma

sistemi yayınlanmıştır: Beş eksenli kodlama şeması; ağrının bölgesini (Eksen I), organ sistemini (Eksen II), zamansal özelliklerini ve ortaya çıkış şeklini (Eksen III), hastaların ağrı şiddetini ve ağrının başlangıcından bu yana geçen süreyi (Eksen IV) ve varsayılan etiyojolojiyi (Eksen V) tanımlamaktadır (Thienhaus ve Cole, 2002). Özetle yaygın olarak ağrı; patofizyolojik mekanizmaya (nosiseptif veya nöropatik ağrı), süreye (akut, kronik), anatomik konuma ve etiyojolojiye (malign veya malign olmayan) bağlı olarak sınıflandırılabilir. Her bir sınıflandırma şekli tanı ve tedaviye rehberlik etmesi açısından önemlidir (Abd-Elseyed ve Deer, 2019).

2.2.1 Süreye bağlı olarak

2.2.1.1 Akut ağrı

Akut ağrı belirli bir hastalık veya yaralanmadan kaynaklanmaktadır. Biyolojik bir amaca hizmet etmektedir ve iskelet kası spazmı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkilidir (Grichnik ve Ferrante, 1991). Genellikle ani başlangıçlıdır. 7 günden az sürer ancak bazı vakalarda 30 güne kadar uzayabilmektedir (Chou R vd., 2020). Ağrıya neden olan durum ortadan kalktığında ya da ağrıyı durduran nosiseptif girdi ortadan kalktığında kendiliğinden ortadan kalkmaktadır (Thienhaus ve Cole, 2002). Akut ağrı tedavisi, nosiseptif sinyalleri durdurmanın yanı sıra altta yatan nedeni de tedavi etmeyi amaçlamaktadır (Grichnik ve Ferrante, 1991). NSAİİ, asetaminofen ve opioid akut ağrı tedavisi için kullanılmaktadır. Akut ağrı tedavisini etkileyen hasta faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, ağrı şiddeti, genetik faktörler, hamilelik veya emzirme durumu yer almaktadır. Bazı hastalarda akut ağrı kronikleşebilmektedir (Chou R vd., 2020).

2.2.1.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı, hem bireyleri hem de toplumu etkileyen yaygın, karmaşık ve sıkıntı verici bir sorundur. Bir hastalığın veya yaralanmanın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır ancak sadece hastalığın veya yaralanmanın bir belirtisi değildir, kendi tıbbi tanımı ve taksonomisi olan başlı başına ayrı bir bozukluktur (Mills vd., 2019). Üç aydan uzun süren veya tekrarlayan ağrı olarak tanımlanan kronik ağrı, özel tedavi ve bakım gerektiren ana veya önde gelen şikayet olabilmektedir (Treede vd., 2019). Nosiseptif (doku hasarından kaynaklanan), nöropatik (sinir hasarından kaynaklanan) veya nokioplastik (hassaslaşmış sinir sisteminden

kaynaklanan), inflamatuvar, psikojenik ve mekanik gibi çeşitli şekillerde sınıflandırılır ve dahil olduğu sınıfa göre tedavi seçenekleri belirlenir (Cohen vd., 2021). Kronik ağrı için NSAİİ, asetaminofen, aspirin, opioidler, antiepileptik ilaçlar (gabapentin veya pregabalin) gibi çok sayıda farmakolojik tedavi bulunmaktadır. Antidepresanlar, topikal analjezikler ve kas gevşeticiler, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve α_2 -adrenerjik agonistler de olası farmakolojik tedavilerdir (Dydyk ve Conermann, 2023).

2.2.2 Mekanizmaya bağlı olarak

2.2.2.1 Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı, periferik veya merkezi olarak somatosensoriyel sinir sistemine zarar veren yaralanmalar veya hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Diyabetik nöropati, polinöropati, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji ve inme sonrası ağrı gibi tipleri mevcuttur. Klinik olarak nöropatik ağrı, zararlı veya zararlı olmayan uyaranlarla şiddetlenen sürekli veya vurucu ağrı şeklinde tanımlanabilmektedir (Baron vd., 2010). Şok benzeri ağrı paroksizmleri ile birlikte yanma, disestezi, sıkışma hissi olarak da tanımlanmıştır (Carver vd., 2003). Nöropatik ağrı, hiperaljezi ve allodini durumu ile karakterizedir. Hiperaljezi, rahatsız edici uyaran ile ortaya çıkan abartılmış bir ağrı yanıtıdır. Allodini ise rahatsız edici özelliği bulunmayan bir uyarana karşı ortaya çıkan ağrı duyumudur (Yağcı vd., 2019). Nöropatik ağrının yönetimi; analjezikler, antikonvülzanlar, antidepresanlar ve çeşitli grup ilaçlar ile farmakolojik ağrı yönetimini ve de nöral blokaj, elektrik stimülasyonu ve implante edilebilir cihazlar kullanımıyla elde edilen girişimsel ağrı yönetimini gerektirmektedir (Baheti, 2001). Nöropatik ağrıyı nöropatik olmayan ağrıdan ayıran iki kriter vardır. Birincisi, nöropatik ağrıda transdüksiyon (nosiseptif bir sinyalin elektriksel bir uyarıya dönüşmesi) yoktur. İkinci olarak, ana sinirlerin yaralanmasının, sinir dışı dokuların yaralanmasına kıyasla kronik ağrıya yol açma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca nöropatik ağrı, nöropatik olmayan ağrıya kıyasla geleneksel analjeziklere daha dirençlidir (Cohen ve Mao, 2014). Farklı araştırmalara göre, nöropatik ağrı prevalansı nüfusun %1 ila %8'i arasında değişmektedir (Torrance vd., 2006).

2.2.2.2 Nosiseptif ağrı

Nosisepsiyon, duyuşal sinir sisteminin gerçek veya potansiyel olarak zarar verici uyaranlara verdiği yanıtıdır. Dokuların tüm kısımlarında bulunabilen nosisepsiyon reseptörleri yani

nosiseptörler, uyarınları algılamakta ve daha sonra ağrı ileten sinir lifleri aracılığıyla omuriliğe ve oradan da beyin korteksinin bunları ağrı olarak yorumladığı talamusa göndermektedir. Visseral ve somatik ağrı olmak üzere iki tür nosiseptif ağrı vardır (Yam vd., 2018). Somatik ağrı, kemik metastazı olan kanser hastalarında en sık görülen ağrı türüdür. Lokalize, aralıklı veya kronik olabilmekte ve ağrıyan, kemiren, zonklayan veya kramp şeklinde tanımlanabilmektedir. Prostaglandinler ve osteoklast aktive edici faktörler, nosiseptörleri hassaslaştırarak osteoliz ve osteoklast aktivitesi meydana geldikçe hiperaljezi ve ağrıya neden olmaktadır. Visseral ağrıya kardiyovasküler sistem, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemdeki ayrı nosiseptörler aracılık eder ve tipik olarak derin, sıkıcı veya kolik şeklinde tanımlanmaktadır. Genellikle ağrılı kutanöz lokalizasyonlarla ilişkilidir. Viseral ağrı, tümörün sıkışması, distansiyonu veya obstrüksiyonu nedeniyle nosiseptörlerin mekanik veya kimyasal aktivasyonundan da kaynaklanabilir. Dekompresyon ve farmakolojik, anestezi ve nörocerrahi operasyonlar gibi çok çeşitli ağrı yönetimine yanıt vermektedir (Carver vd., 2003).

2.2.2.3 İnflamatuvar ağrı

Doku yaralanmalarında sitokinler, kemokinler, nöropeptitler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediyatörler salınmaktadır. Bu mediyatörler arteriyollerin genişlemesine neden olarak kılcal damarlardan sıvı ve mediyatörlerin inflamatuvar bölgeye akışına neden olur. Böylelikle inflamatuvar mediyatörler o bölgede nosiseptörleri aldıkları sinyallere karşı hassaslaştırarak allodini (ağrılı olmayan uyarılardan kaynaklanan ağrı) ve hiperaljezi (ağrılı bir uyarıdan kaynaklanan aşırı ağrı) oluşumuna aracılık etmektedir (Answine, 2018).

2.2.2.4 Disfonksiyonel ağrı

Disfonksiyonel ağrı, diğer tıbbi sorunların yanı sıra fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu ve interstisyel sistit gibi klinik bozukluklarla ilişkilendirilen bir kronik ağrı türüdür. Yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkisi olan, yeterli tedavilerin bulunmadığı ve sağlık hizmetlerinin yüksek maliyetli olduğu ciddi bir sorundur. "Disfonksiyonel ağrı" kavramı, akademisyenlere ağrı hakkında benzersiz bir düşünme biçimi sağlamakta ve yeni teknolojinin kullanımı, altta yatan patofizyolojinin tanımlanmasının ve disfonksiyonel ağrı ile ilişkili klinik sorunları azaltASak etkili ilaçların geliştirilmesinin yolunu açmaktadır (Nagakura, 2015).

2.3 Ağrı Fizyolojisi

Ağrı hissini kontrol eden yollar dokü hasarını veya organizmanın yaşamını tehdit eden zararlı uyarıları tespit etmek, entegre etmek ve bunlara karşı savunma amaçlı bir yanıt düzenlemek üzere evrimleşmiş karmaşık, dinamik, duyusal, bilişsel ve davranışsal bir sistemdir (Bourne vd, 2014). Tüm insanlar ve çoğu hayvan organizması, sadece dokuya zarar veren uyarılar tarafından aktive edilen yüksek eşikli özel reseptörlere sahiptir (Schmidt, 1986). Bu reseptörler nosiseptör olarak adlandırılmaktadır. Ağrı duyusal sinir uçları olan nosiseptörlerin ağırlı veya zararlı bir uyarı tarafından uyarılmasıyla oluşmaktadır. Ortaya çıkan sinir impulsu nosiseptörden omuriliğe geçmekte ve burada omurilik ve beyin sapındaki sinir yolları aracılığıyla hemen beyne aktarılmaktadır. Beyin ağrı sinyali algılayarak ağrıya neden olan aktiviteyi önlemeye çalışmak için bir motor yanıt üretmektedir (Laughton ve Robertson, 2014). Özetle ağrı, çok çeşitli mediyatör ve yolları içeren son derece karmaşık bir fizyolojik süreç ile yönetilmektedir.

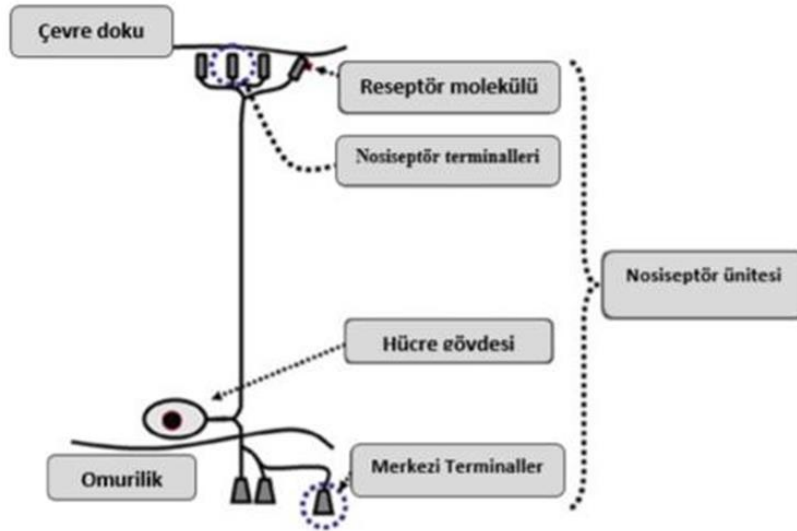
2.3.1 Nosiseptörler

Nosiseptörler, ağırlı uyarılar (ısı, basınç veya kimyasal uyarılar) tarafından aktive edilen dokü ve organlardaki duyusal sinir uçlarıdır ve ağrı hissini ilk aşamasından sorumludur. Normal koşullar altında yüksek eşikli fiziksel ve zararlı kimyasal uyarılara yanıt verirler. Kaslarda, eklemlerde, kemiklerde ve iç organlarda bulunabilmektedirler (Answine, 2018). Nosiseptörün sınıflandırılması sinir lifinin sınıflandırılmasına bağlıdır. Ağrı iletimi ile ilişkili iki ana sinir lifi tipi vardır. Kalın (1-5 μm çapında) ve miyelinli olan A δ lifleri keskin, geçici, lokalize ve hızlı ağrı (5 ila 30 m/sn) üretmekten sorumludur. Daha ince (0, 25-1, 5 μm çapında) ve miyelinsiz olan C lifleri, yavaş başlayan (0,5 ila 2 m/sn), kalıcı ve kemirici veya ağırlı ağrıdan sorumludur. Bunlar nosiseptörü oluşturan primer afferent sinirlerdir (Laughton ve Robertson., 2014). A-lifleri hem yüzeysel organlarda (epidermis) hem de derin somatik dokularda (kaslar ve eklemler) bulunmaktadır. Isı veya mekanik uyarılar A δ liflerini uyararak karıncalanma ve kısa süreli ağrı hissine neden olmaktadır. Öte yandan, termal, mekanik ve kimyasal uyarılar C-liflerini uyararak lokalizasyon eksikliğine ve donuk bir ağrı hissine yol açar. Eksitator, sensitize edici ve inhibitör yanıtlar, primer afferent nöronlardaki reseptörlerin üç ana fonksiyonudur. Bu reseptörler uyarıldığında ve ağrı eşiği aşıldığında, ortaya çıkan impulslar afferent lifler tarafından dorsal boynuz ve medulla

iletilmektedir. Sessiz nosiseptörler iç organlarda bulunan bir diğer nosiseptör türüdür. Sessiz nosiseptörler normalde zararlı mekanik uyarılara karşı tepkisizdir ancak inflamatuvar süreçler sırasında duyarlı hale gelmektedirler (Yam vd, 2018).

Şekil 2. 1

Nosiseptör ünitesi



Kaynak: Handwerker, H.O, 2009

Nosiseptif yolda üç tür nöron yer alır:

1. Periferik sinir sistemindeki birincil duyuşal nöronlar, ağrı duyularını periferden omuriliğin dorsal köküne iletmektedir.
2. Omurilik veya beyin sapında bulunan ve talamusa ağrı sinyalleri gönderen ikincil duyuşal nöronlar.
3. Tersiyer duyuşal nöronlar ağrı duyusunu talamustan serebral korteksin somatosensoriyel bölümlerine taşımaktadır (Laughton ve Robertson, 2014).

2.3.2 Ağrı yolları

Ağrı modülasyonunun ilk seviyesi vücudun periferik bölgelerinde başlamaktadır. Nosiseptörler, dış uyarılara (kimyasal, mekanik ve termal) yanıt veren ve ağrı hissini başlatan, ardından sinyali aksiyon potansiyeli olarak omuriliğe ve daha yüksek merkeze

gönderen bir periferik hücre sinir ucudur (A-delta ve C liflerine ayrılır). Nosiseptörler uyarılara yanıt verdiğinde, bu Na^+ kanalının açılmasına yol açarak membran depolarizasyonuna neden olmaktadır. Na^+ girişi voltajla çalışan kalsiyum kanalının aktivasyonuna yol açarak kalsiyumun (Ca^{+2}) akson terminaline akmasına izin vermektedir, bu da yaralanma bölgesinde çok çeşitli kimyasal maddelerin salınmasına neden olmaktadır ve çevredeki nosiseptörleri aktive etmektedir. Omurilikte birincil afferent nöron ikinci derece nöronla bağlanmaktadır ve ikinci nöron bilgiyi belirli bir yolla ağrı hissinin olduğu talamusa göndermektedir. Daha sonra üçüncü derece nöron talamustan somatosensoriyel kortekse gider ve ağrının algılanmasına neden olmaktadır. Omurilikten kortekse spinotalamik yolak veya trigeminal yol aracılığıyla ağrı duyumu iletilmektedir (Purves vd., 2001; Yam vd., 2010).

Transdüksiyon, iletim (transmisyon), modülasyon ve algılama (persepsiyon) ağrı yollarındaki dört ana adımdır (Cuthbert, 2023). Bunların her birinin bilinmesi, ağrıdan sorumlu faktörlerin, ilgili semptomların ve belirli tedavilerin seçilme nedenlerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

Transdüksiyon: Zararlı bir uyarı iletilebilir bir elektrik sinyaline dönüştüren süreçlerdir. Eğer uyarı yeterliyse, birincil afferent nöronda bir aksiyon potansiyeline dönüşür ve bu da transdüksiyonu başlatmak için bu sinir liflerinin uç terminalinde bulunan farklı iyon kanallarının açılmasına yol açar. Doku hasarı sırasında interlökinler, prostaglandinler ve sitokinler salınır. Bu inflamatuvar mediyatörler nosiseptörleri uyarır veya hassaslaştırır, bu da onların zararlı uyarıları daha hızlı bir şekilde absorbe etmelerini sağlar (McEntire vd., 2016).

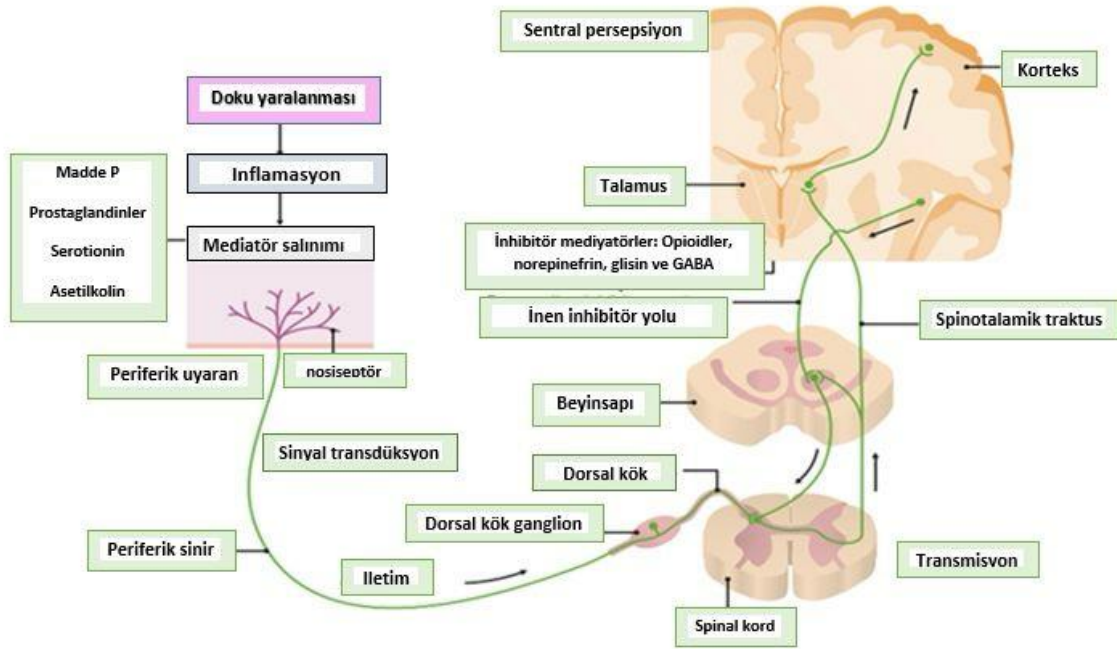
İletim: İletim sisteminin üç ana bileşeni vardır. Voltaj kapılı sodyum (Na^+) kanalları eşik potansiyele ulaşıldığında yukarı yönde açıldığından, bir aksiyon potansiyeli olarak sinyal birincil afferent aksonuna iletilmektedir. Omurilikte (iletim ağındaki ikinci bileşen) birincil afferent nosiseptörler gri maddenin dorsal boynuzundaki ikincil efferent nöron hücrelerine bağlanmaktadır.

Birincil afferent nosiseptörler, ikincil efferent nöron iletim hücrelerini aktive eden kimyasal verici maddeler salgılamaktadır. İkincil afferent nöronda üretilen aksiyon potansiyeli

omuriliğin karşı tarafına geçerek ve uzun mesafeler kat ederek beyin sapına ve talamusa ulaşır (iletim ağının üçüncü bileşeni).

Şekil 2. 2

Ağrı yolağı



Kaynak: Sakthivel, R., & Reddy, M. D. (2024)

Ağrı sinyallerini ise omurilikten beyne taşıyan iki ana yol vardır:

1- Spinotalamik yol: Sekonder afferent nöronlar ile tersiyer afferent nöronlar arasındaki bağlantı talamusta gerçekleşmektedir. Tersiyer afferent nöron, ağrı lokalizasyonunu düzenleyen somatosensoriyel kortekse aksiyon potansiyeli aktarımları üretmektedir (Al-Chalabi vd., 2024).

2- Spinoretiküler yol: İkincil afferent nöronlar talamus, hipotalamus ve kortekse gitmeden önce beyin sapının retiküler formasyonuna yükselmektedir. Bu yol duygusal, otonomik ve motor yanıtlardan sorumludur (Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior, 1987).

Modülasyon: Modülasyon terimi, omuriliğin dorsal boynuzunda ve orta beyinde bulunan ağrı bastırıcı mekanizmaları ifade eder. Nöral aktivitenin ağrı iletim yolağı boyunca

değiştirilebildiği, stres kaynaklı analjezi ve ağrı sinyalinin güçlendirilmesi gibi zararlı bir girdiden sonra ağrı iletim yolunu baskılayan süreçtir (Ringkamp vd, 2018). Kapı kontrol teorisinin etkisi altında Substantia Gelatinosa'daki omuriliğin dorsal boynuzunda meydana gelen ve omurilikteki potansiyel ağrıyı artırmak veya azaltmak için ağrı sinyallerinin yönetilmek üzere beyne aktarılabilirdiği olayları ifade eder. Bu işlem seviyesindeki modülasyon çok sayıda nörotransmitter sistemini içermektedir (Sakthivel, R., & Reddy, M. D, 2024).

Omurilikte Periferden gelen birincil afferent nöronlar, ilgili nörotransmitterleri veya nöropeptidleri salmak için omuriliğin dorsal boynuzundaki ikinci derece nöronlarla bağlanmaktadır.

1- Uyarıcı olan glutamat - (NMDA) reseptörlerinin glutamat tarafından aktivasyonu, alıcı alan boyutunu artırarak, aktivasyon eşiğini azaltarak ve depolarizasyonu genişleterek dorsal boynuz nöron aktivasyonunu artırmaktadır.

2- Glisin ve Gama amino bütirik asit (GABA) inhibitördür - GABA'nın kendine özgü reseptörleri vardır, glisin ise NMDA'ya bağlanabilmektedir.

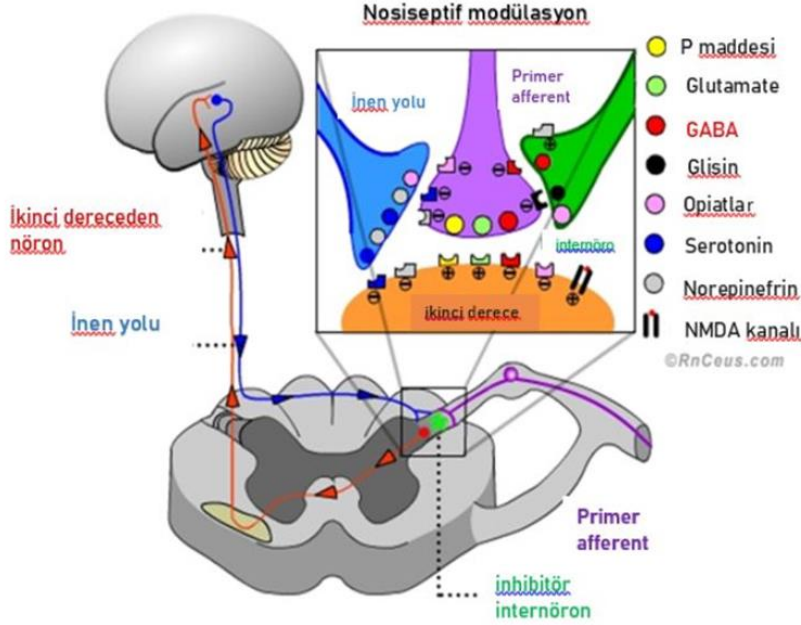
3- P maddesi uyarıcı bir nöropeptittir - periferdeki C liflerinde bulunur ve vazodilatasyon, enflamasyon ve/veya ağrı üreterek doku hasarına yanıt vermektedir.

4- Endorfin ve serotonin, kapı kontrolü ve ağrı modülasyonuna yardımcı olmak için inisiyolakta salınmaktadır.

İki tip ikinci derece nöron vardır: geniş dinamik aralık (WDR) nöronları ve nosiseptif spesifik (NS) aralık nöronları. WDR nöronları A- δ ve C lifleri ile bağlantı kurup zararlı ve zararlı olmayan uyarılarla aktive olurken, NS nöronları A- δ ve C liflerine sinaps yaparak zararlı uyarılarla aktive olmaktadır (Campbell, T. S., vd 2020) (Şekil 2. 3).

Şekil 2. 3

Nosiseptif ağrı modülasyonu



Kaynak: Colucci, D. A, 2021.

Algılama: Algılama, ancak nosiseptörler aktive olmak için yeterince uyarıldığında meydana gelmektedir. Nosiseptörler aktive olduktan sonra sinir mesajları omuriliğin dorsal boynuzundan spinotalamik yolla talamusa gider, talamus (röle istasyonu) duyuşal bilgiyi serebral kortekse gönderir, serebral korteks nosiseptif sinyali aldığında algılama gerçekleşir. Sinyal tanınır, duygusal ve motor tepki üretilir, farkındalığa ulaşılır ve nosisepsiyondan ağrıya dönüşüm gerçekleşmiş olur (Garland, 2012).

2.3.3 Ağrı kontrolünde seviye teorisi

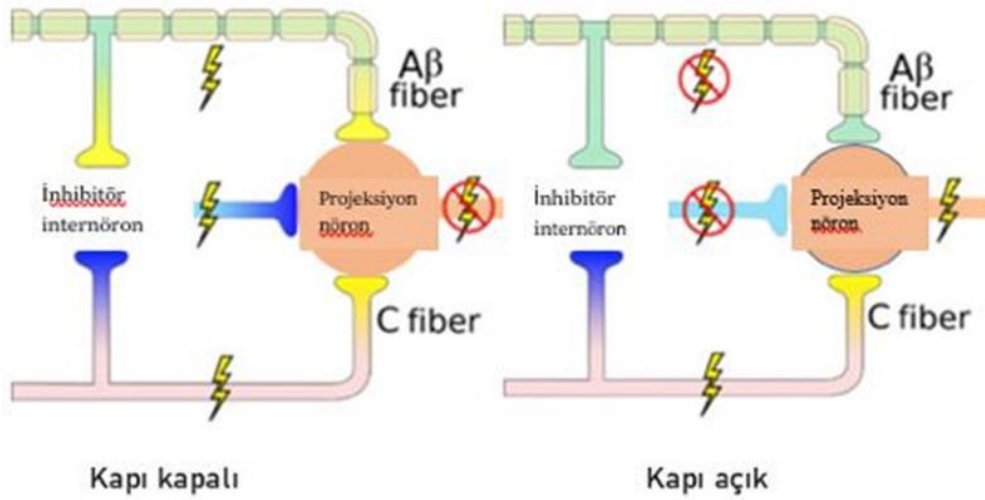
2.3.3.1 Kapı kontrol teorisi

Bu kavram, omuriliğin dorsal boynuzunda, özellikle Substantia Gelatinosa'da bulunan ilk ağrı modülasyon mekanizması olarak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından önerilmiştir. Substantia Gelatinosa içindeki internöronlar, kapı mekanizmasının gerçekleştiği primer afferent nöronlara bağlanır, primer afferent nöronlardan türetilen duyuşal bilgi Substantia Gelatinosa tarafından düzenlenir, kapı açık olduğunda, ağrı sinyalleri ağrı hissini üretmek için beyne geçebilir, aksine, kapı kapalıysa, ağrı sinyallerinin beyne gitmesi engellenir ve

ağrı hissi algılanmaz. Kapı kontrol teorisine göre, ağırlı olmayan uyaranlar ağırlı uyaranlara açılan kapıları kapatarak ağrı hissinin merkezi sinir sistemi'ne (MSS) ulaşmasını engellemektedir (Campbell, T. S., vd 2020).

Şekil 2. 4

Ağrının kapı kontrol teorisi



Kaynak: Campbell, T. S., vd, 2020

2.3.3.2 İnici inhibitör yolak

Bu yolun amacı, genellikle "yukarıdan aşağıya" ağrı modülasyonu olarak bilinen nöral inhibisyon yoluyla ağrı sinyalini düşürerek vücudun ağrı kaynağına yanıt vermek için yeterince işlev görmesini sağlamaktır. İnen yol, orta beyindeki periaqueductal gri maddeden (PAG) başlar. PAG bilgiyi, bilgiyi rostral ventromedial medullaya (RVM) ileten spinomesencefalik yol aracılığıyla alır. RVM'deki nöronlar, endojen analjezik (serotonin, noradrenalin (NE), GABA salgılamak ve endojen opioid sistemini (endorfin) ve primer nosiseptörlerden glutamat salınımını inhibe etmek veya sekonder nöronun postsinaptik yanıtını azaltmak adına α -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu için omurilikten aşağıya bir sinyal göndermektedir (Millan, M. J, 2002).

2.3.3.3 Endojen opioid sistemi:

Ağrı algısını modüle en önemli sistemlerdendir. Opioid türevi reseptörler 1960 ve 1970'lerde, özellikle periakvaduktal gri madde (PAG) ve ventral medulla sinir hücrelerinde keşfedilmiştir, ayrıca bu reseptörler periferde, omurilik dorsal boynuzunda presinaptik ve postsinaptik bölgelerde ve beyin sapı, talamus ve kortekste bulunur. *mu*, delta ve kappa olmak üzere üç tip opioid reseptörü vardır. Sinyal MSS'den omuriliğe indiğinde, endojen bileşikler olan opioidlerin (endorfin, enkefalin) salınması için inhibitör internöronun uyarılmasına yol açarak omurilikteki nöronların presinaptik terminallerinde bulunan opioid reseptörlerini aktive etmektedir. Bu reseptörlerin (G-protein bağlı reseptörler (Gi/o)) aktivasyonu sAMP yolunun inhibe edilmesine ve nöronların hiperpolarizasyonuna yol açarak ağrı iletimi ile ilişkili P maddesi ve nörotransmitter salınımının inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak ağrı iletimi engellenir (Patel, 2010).

2.4 K⁺ Kanalları ve Ağrı Sinyali

K⁺ kanalları, nöronal uyarılabilirliği kontrol etmek için gerekli olan ve nöronlarda en yaygın dağılım gösteren iyon kanallarıdır. İnsanlarda yaklaşık 78 gen tarafından kontrol edilir (Tsantoulasve ve McMahon, 2014). K⁺ kanallarının merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yaygın olarak yer alması, bu kanalların istirahat membran potansiyeli, aksonal iletim ve nörotransmitter salınımının kontrolündeki rolleriyle ağrı sinyali ve davranışında kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Li ve Toyoda, 2015). Ağrı yollarında K⁺ kanalları aktivasyonu aksiyon potansiyeli eşiğini, dalga şeklini ve frekansını etkileyebilen son derece hızlı transmembran K⁺ çıkışına izin vermektedir. K⁺ kanalının açılması nöronal membranı repolarize (hatta hiperpolarize) ettiğinden, bu işlev periferik sinir terminallerinde aksiyon potansiyeli başlangıcına karşı koyarak, akson boyunca iletimini azaltarak veya merkezi terminallerde nörotransmitter salınımını sınırlayarak periferik uyarılabilirliği inhibe eder ve böylelikle analjezik etki üretir (Tsantoulasve ve McMahon, 2014). Birçok çalışma, birçok G-protein-bağlı reseptörün (α 2-adrenerjik reseptörler, opioid, GABA-B, muskarinik M₂, adenosin A-1, serotonin 5-HT_{1A} ve kanabinoid reseptörleri) agonistleri tarafından indüklenen K⁺ kanallarının antinosisepsiyon etkisini göstermiştir (María Ocaña vd., 2004). Örneğin, endojen opioidler, adenilil siklazı inhibe etmeye yol açan nöron membranındaki voltaja bağlı

K^+ kanallarından Ca^{+2} akışını azaltarak ve analjezik etki üreten G_i proteini aracılığıyla nöron membranında K^+ kanallarını açarak ağrıyı inhibe edebilir (Eken vd., 2022).

Nöronlarda farklı yapılara, işlevsel özelliklere ve farmakolojik duyarlılığa sahip dört potasyum kanalı ailesi mevcuttur: voltaj kapılı (K_v), kalsiyumla aktive olan (K_{Ca}), içe doğru doğrultucu (K_{ir}) ve iki gözenekli (K_{2P}) K^+ kanalları (Du ve Gamper, 2013). En yaygın olarak yerleşim gösterenlerden ve birçok fizyolojik olaya karışanlardan biri de K_{ATP} kanallarıdır, her K_{ATP} kanalı, içe doğru doğrultucu tipte ($K_{ir6.1}$ veya $K_{ir6.2}$) dört merkezi gözenek oluşturan potasyum kanalı alt biriminden ve ABC taşıyıcı ailesinden SUR1, SUR2A veya SUR2B olmak üzere dört sülfonilüre reseptöründen oluşan oktamerik bir komplekstir ve vücutta geniş bir yere sahiptir (Gregory vd., 2023). K_{ATP} kanalı, adenin nükleotidleri tarafından düzenlenmektedir ve normalde ATP'nin azalması ve adenosin difosfat seviyelerinin artmasıyla aktive olmaktadır. Hücresel metabolizma ile membran uyarılabilirliği arasındaki bağlantıda önemli bir fizyolojik rol oynarlar. Ayrıca, çoklu fizyolojik fonksiyonlar oynayabilmektedir ve kanal alt birimlerindeki mutasyonlar insülin kullanım bozuklukları, kardiyak aritmi, kardiyomiyopati ve nörolojik anormallikler gibi hastalıklara neden olabilir (Li ve Tinker, 2021). K_{ATP} kanalının kanal açıcılar tarafından aktivasyonunun analjezik etkiler ürettiği ve hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde antinosisepsiyon sağladığı bilinmektedir (Parvardeh vd., 2018). Örneğin, endojen bir mediyatör olan nitrik oksit (NO), ağrının modülasyonunda karmaşık ve farklı roller oynar. NO'nun analjezik etkisi, merkezi ve periferik sinir sisteminde NO/sGMP/ K_{ATP} kanal yolunun aktivasyonuna bağlıdır. Dolayısıyla araştırmalara göre K^+ kanalları ile NO/sGMP yolakarasındaki önemli ilişki analjezik mekanizmalara katkıda bulunmaktadır (Parvardeh vd., 2018). Ayrıca, hidrojen sülfid (H_2S) vasküler düz kas hücrelerinde endojen olarak üretilir ve ağrı modülasyonunda da rol oynar ve ağrı yönetimi için yeni bir umut olarak değerlendirilmektedir. Son çalışmalar H_2S 'nin visseral nosisepsiyonun negatif bir düzenleyicisi olarak hareket ederek K_{ATP} kanalları üzerinde etkili olabileceğini, K_{ATP} kanallarını aktive edebileceğini ve ağrıyı zayıflatabileceğini göstermiştir (Eken vd., 2022). Ayrıca, karbon monoksit (CO) sinir sisteminde tipik bir mediyatör ve modülatördür ve çok çeşitli nöronal aktivitelerde rol oynar. CO'nun nöronlardaki K_{ATP} kanallarını aktive ederek nosisepsiyon işlemini etkileyebileceğine dair çeşitli kanıtlar, hücre zarının

hiperpolarizasyonuna yol açarak nöronal uyarılabilirliği azaltabileceğini ve ağrı sinyalini azaltabileceğini göstermektedir (Jaggar vd., 2005). K_{ATP} kanal blokerleri ve açıcılarının etkilerini belirlemek için farklı deneyler yapılmıştır. K_{ATP} kanal blokerleri ağrı giderici ilaçların neden olduğu analjezik etkiyi antagonize etmektedir (Parvardeh vd., 2018). Sıcak-plaka ve kuyruk hareket testlerinde *i.c.v.* morfin tarafındanindüklenen analjezik etki *i.c.v.* glibenklamid tarafından antagonize edilmiş ve iki K_{ATP} kanal açıcısının (kromakalim ve diazoksit) *i.c.v.* uygulanmasıyla artmıştır. Glibenklamidin birlikte uygulanması, morfinin antinosiseptif etkisinin K_{ATP} kanal açıcıları tarafından güçlendirilmesini ortadan kaldırmıştır (Ocaña vd., 2004). Bazı araştırmalar, primer afferent sinir uçlarında K_{ATP} kanallarının açılmasının analjezik etkiye neden olduğunu ve bazı NSAİİ'lerin antinosiseptif etkisinde kritik bir adım olduğunu göstermektedir. Düşük dozlarda ketorolak ve diklofenak uygulamasıyla formalin testinde indüklenen periferik arASılı analjezik, sülfonilürelerin lokal (intraplantar) uygulamasıyla antagonize edilmiştir (Mario vd., 2003). Prostaglandin E2 tarafından indüklenen mekanik hiperaljezi modelinde dipiron ve diklofenak ile de benzer sonuçlar görülmüştür (Daniela P. Alves vd., 2002). Dolayısıyla son zamanlarda yeni antinosiseptif tedavilerin geliştirilmesi ve oluşturulması için K_{ATP} kanalları doğrudan hedefler olarak önerilmektedir.

2.4.1 Ağrı sinyalizasyonunda sGMP/PKG/ K_{ATP} yolak

Guanilat siklaz (GS) olarak da bilinen guanilil siklaz, guanozin 5' trifosfattan (GTP) siklik guanozin 3',5'-monofosfat (sGMP) sentezini katalize eden bir enzimdir (Pirahanchi Y vd., 2024). Membran yüzeyindeki partiküllü GS ve sitozoldeki çözünür GS olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir ve ağrı yolunda önemli bir rol oynar. Çözünebilir GS'nin bilinen iki katalitik izoformu çözünür GS1 ve GS2'dir. GS1 izoformu esas olarak omurilikteki inhibitör internöronlarda bulunarak nöropatik ağrıya katkıda bulunurken, GS2 izoformu esas olarak DRG'deki glial hücrelerde eksprese edilir ve inflamatuvar ağrıda inhibitör bir rol oynar (Li, D.Y vd., 2023). GC aktivasyonu ile birlikte artan sGMP daha sonra sGMP'ye bağımlı protein kinaz (PK) ları, fosfodiesterazları ve potasyum kanalları gibi çeşitli iyon kanallarını içeren bir dizi mekanizmayı devreye sokarak çeşitli fizyolojik olayların gelişimine aracılık eder (Wilson, G.W. ve Garthwaite, J., 2010). Bu yolaklardan bir tanesi de sGMP/PKG/ K_{ATP} sinyal yolağıdır. GS'nin aktive edilmesi sGMP/PKG/ K_{ATP} yolağının aktive edilmesine ve

antinosiseptif etki üretmesine yol açar. GS'nin atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP) gibi farklı endojen aktivatörleri vardır: En yaygın aktivatör ağrı yolunda modülasyona yol açan nitrik oksit (NO) tir (endotel kaynaklı gevşetici faktör veya EDRF) (Pirahanchi Y vd., 2024). Bu süreç, NO'nun GS aktive etmesiyle başlar ve ikinci bir haberci olarak sGMP üretimine yol açar, sGMP daha sonra sGMP'ye bağlı PKG'yi aktive eder, bu da K_{ATP} açılması gibi çeşitli hedeflerin aktivasyonu ile sonuçlanır ve membran içinde ve dışında depolarizasyona yol açan hücre içi ve hücre dışı K^+ konsantrasyonunda değişikliklere neden olur (Li, D.Y vd., 2023). Endojen CO çözünebilir GS yolağını NO gibi aktive eden diğer mediyatörlerdendir. Aynı şekilde sGMP salınımı arASılığıyla K_{ATP} kanallarının açılmasına yol açan PKG'yi aktive eder (Agar vd., 2005). Birçok çalışma opioidler, NSAİİ ve doğal ürünler gibi analjezik ilaçların antinosiseptif aktivitesine sGMP/PKG sinyal yolunun katkıda bulunduğunu göstermiştir (Parvardeh vd., 2018). Hiperbarik oksijenin, NO-sGMP-PKG- K_{ATP} kanallarının aktivasyonu yoluyla akut periferik ağrı da olduğu gibi aynı yolla nöropatik ağrı tedavisi de sağladığı bildirilmiştir (Ding vd., 2017). sGMP yıkımını inhibe eden sildenafilin (fosfodiesteraz 5 inhibitörü) periferik ağrı testinde karragenan kaynaklı hiperalejiye analjezik etki yarattığını rapor edilen diğer bir bulgudur. Ayrıca, sildenafilin analjezik etkisi metilen mavisi (GS inhibitörü) ile bloke olmuştur (Jain vd., 2001). Başka bir çalışmada asetilkolin tarafından indüklenen analjezik etkinin yine metilen mavisi (GS inhibitörü) ve MY5445 (sGMP fosfodiesteraz inhibitörü) tarafından inhibe edildiği görülmüştür (Durate vd., 1990). Farklı çalışmalar, dipironun NO/sGMP yolunun uyarılmasını aktive ederek analjezik etkiye sahip olduğunu desteklemektedir; sıçanlara intraplantar (*i.pl.*) ve intratekal (*i.t.*) enjeksiyonlar yapılan dipironun analjezik etkisi, L-NMMA (bir nitrik oksit sentaz inhibitörü) veya metilen mavisi (MB, bir çözünen GS inhibitörü) verilerek inhibe edilmiştir (Lorenzetti ve Ferreira., 1996).

2.5 Mevcut Ağrı Tedavisi ve Yeni İlaç Geliştirme

Doku hasarının neden olduğu rahatsız edici duyuşsal ve karmaşık bir deneyim olan ağrı, üç kategoriye ayrılan çeşitli ilaçlarla kontrol altına alınabilir: Asetaminofen, NSAİİ ve opioidler. Bu ilaçlar, yardımcı ilaçlarla (kas gevşeticiler, antikonvülsanlar) birlikte en yaygın kullanılan ağrı kesici ilaçlardır (Nalamachu S., 2013). Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) nin ateş düşürücü, anti-inflamatuar ve analjezik ajanlar olarak kullanımını

onayladığı bir ilaç sınıfıdır. Genellikle kimyasal yapılarına ve seçiciliklerine göre gruplara ayrılırlar Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar erin ana etki mekanizması, araşidonik asidi tromboksanlara, prostaglandinlere ve prostasiklinlere dönüştürmek için önemli olan siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonudur (Ghlichloo Ivd., 2024). NSAİİ hafif veya orta şiddetteki ağrılar için ilk tedavi yöntemidir, bu ilaçların başarısız olması durumunda opioidler gibi daha etkili ilaçlarla tedaviye geçilmektedir (Amaechi vd., 2021). Opioidler, afyon haşhaşının (Papaver somniferum) reçinesinden elde edilen afyonda bulunan doğal bitki alkaloidlerine benzer yapılara sahip geniş bir ilaç sınıfıdır. Opioidler, morfin ve kodeini içeren opiatlar olarak doğal alkaloidler ve eroin, metadon, fentanil, hidromorfon, buprenorfin vd., erlerini içeren sentetik türevler olarak sınıflandırılmaktadır. Opioidler yüksek ve güçlü analjeziklerdir ancak çoğunun bağımlılık ve kötüye kullanım riski yüksektir. MSS, beyin ve omurilikte bulunan mu, delta veya kappa opioid reseptörlerine bağlanarak endojen opioid peptitlerin (enkefalinler, endorfinler ve endomorfinler) etkilerini taklit ederek etki göstermektedirler. Genel olarak, asetaminofen en az etkili analjeziktir, NSAİİ ve opioidler ise daha etkilidir. Bu ilaçlar arasındaki karar, ağrı türünün yanı sıra hastanın NSAİİ ile ilişkili yan etkilere yönelik risk faktörlerinden de etkilenmektedir. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin kronik kullanımı yaşlılar arasında yaygındır (Blondell vd., 2013). Ağrı yönetimine giderek daha fazla odaklanması, analjezik kullanımıyla ilişkili advers ilaç reaksiyonlarında artışa neden olmuştur (Cazacu vd., 2015). Yaşlı insanların, fizyolojik organ rezervinin yaşa bağlı olarak azalması nedeniyle advers ilaç reaksiyonlarında yaşama olasılığı daha yüksektir (American Geriatrics Society Panel., 2009). Asetaminofen kullanımının akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili olduğu durumlarda, NSAİİ gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal sistemleri etkileyen ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir ve opioidler bilişsel yetersizliğe, motor bozukluğa ve solunum depresyonuna neden olabilmektedir (Nalamachu S., 2013). Farmakolojik ağrı yönetiminin ağrı ile ilgili çeşitli rahatsızlıklarda önemli ölçüde rahatlama sağlamasına rağmen, birçok hasta bunu tamamlayıcı ve alternatif tıp ile desteklemektedir (Zareba G., 2009). Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü bitkisel tıbbı, modern tıbbın gelişmesi ve yayılmasından önce yüzlerce yıldır var olan ve günümüzde de kullanılmaya devam eden tedavi yöntemleri olarak tanımlamıştır. Etkinliği, güvenliği, yan etkilerinin olmaması ve hafıza kaybı, osteoporoz ve otoimmün hastalık gibi yaşa bağlı hastalıklara tedavi sağlaması nedeniyle, bitkisel ilaçlar gelişmiş dünyada birinci basamak sağlık

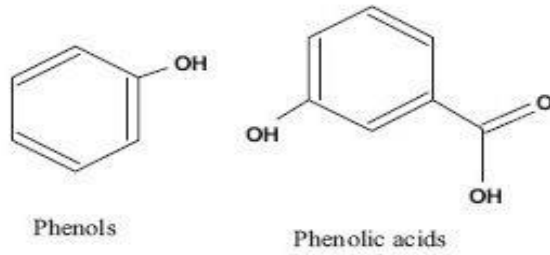
hizmetleri için yüksek talep görmektedir ve şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık yirmi milyon Amerikalı tarafından kullanılmaktadır (Kambo., 2000). Buna göre, bitkilerde bulunan doğal kimyasallar, ağrı için yeni ilaçların geliştirilmesi ve mevcut ilaçların yan etkilerinden kaçınılması için potansiyel adaylar olarak görülmektedir.

2.6 Fenolik Asitler

Bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan ve birçok faydalı etkisi kanıtlanan fenolik bileşikler yapılarında bir veya daha fazla hidroksil grubu ile aromatik bir halka içeren biyokimyasallardır. Birkaç sınıfa ayrılabilen fenolik bileşikler arasında flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, stilbenler ve lignanlar bulunmaktadır (Radia Ayad ve Salah Akkal., 2019) (Şekil 2. 5)

Şekil 2. 5

Fenol ve fenolik Asit Halkasının Yapısı



Kaynak: Jideani, A. I., vd, 2014

Antioksidan, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antiaterosklerotik, antidiyabetik, antialerjik, prebiyotik, antimutajenik ve antikanser gibi hem beslenme hem de tedavi açısından önemli özelliklere sahiptirler (Lin vd., 2016). Tahıllar, sebzeler, meyveler, baklagiller, fındık, şarap, bira, çay ve kakao gibi hemen hemen her bitkide bulunan fenolik bileşikler bitkilere tat, koku, renk ve burukluk gibi çeşitli özellikler katar ve günlük olarak tüketilirler (Rosane Lopes Crizel vd., 2023). Günümüzde, fenolik bileşikler ile antioksidan ve serbest radikal temizleme yetenekleri gibi insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri arasındaki ilişki nedeniyle fenoliklere olan ilgi de büyük ölçüde artmıştır (Nurzyńska-Wierdak R., 2023).

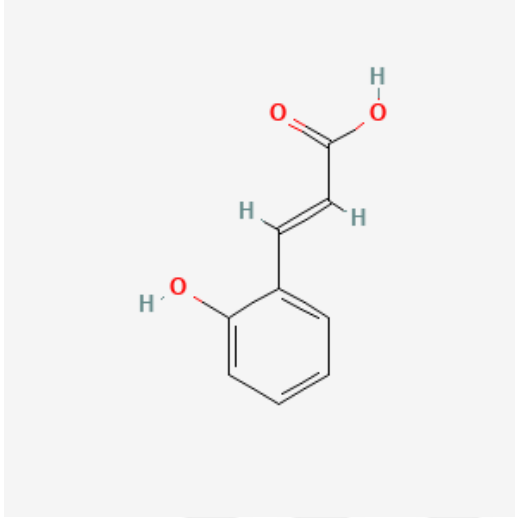
Fenolik asitler veya fenolkarboksilik asitler, fenolik bileşikler içerisinde geniş bir yer kaplayan ve güçlü antioksidan etkileri ispatlanmış bir sınıftır (C.V. Ratnavathi., 2019). Fenolik asitler tahıllarda, baklagillerde, yağlı tohumlarda, meyvelerde, sebzelerde, içeceklerde ve bitkilerde bol miktarda bulunurlar. Ayrıca serbest, konjuge-çözünür ve çözünmez-bağlı formlarda da mevcuttur (Anoma Chandrasekara., 2019). Fenolik asitlerin antioksidan, yaşlanma karşıtı etkileri ile diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yaşamı tehdit eden hastalıkların riskini azaltma gibi potansiyel sağlık yararları vardır (Saibabu vd., 2015). Fenolik asitler, sinamik asit ve benzoik asitten türetilmiş bileşikler olup bir benzen halkasına bağlı bir karboksil grubuna sahiptirler. Gallik, protokateşik, vanilik ve sirinjik asit hidroksibenzoik asitler sınıfında yer alırken; kafeik, ferulik, sinapik ve kumarik asitler ise hidroksisinnamik asit sınıfında yer alan fenolik asitlerdir (Kato vd., 2023; Kumarve Goel., 2019). Fenolik asitlerin hidroksisinnamik asitler sınıfında yer alan fitokimyasallar meyve, sebze ve içeceklerde (kahve, çay, şarap) bulunan bileşiklerdir (Abramovič, H, 2015). Hidroksisinnamik asitlerin antibakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-oksidan, anti-kanser, anti-inflamatuar, anti-diyabetik etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Bitki aleminde yaygın olan hidroksisinnamik asitlerin doğal bileşenler olması, ucuz ve kolay yoldan elde edilebilir olması ve birçok biyolojik aktivitelerinin gösterilmiş olması farmakolojik çalışmalar açısından bir avantaj yaratmaktadır. Ayrıca, trans sinamik asit, kafeik asit ve *p*-kumarik asitin geniş spektrumlu antioksidan aktivitesi, kozmetik, temizlik, gıda sektörlerinde kullanılabilme potansiyelini arttırmaktadır (Onat vd, 2021).

2.6.1 o-Kumarik asit

o-kumarik asitin dahil olduğu grup olan kumarik asitler, hidroksisinnamik asitler sınıfına ait fenolik bir bileşiklerdir. Genellikle aromatik halkadaki hidroksil grubunun (-OH) konumuna göre üç biyoaktif formda bulunur: orto-kumarik (-OH ikinci karbondan [C2] bulunuyorsa), meta-kumarik (C3) ve para-kumarik asit (C4). Son form, serbest veya diğer moleküllere bağlı olarak doğada bol miktarda bulunması nedeniyle en kapsamlı şekilde incelenen formdur. Kumarik asitler birçok bitkinin köklerinde, çiçeklerinde, meyvelerinde veya tohumlarında bulunur (Marina Themoteo Varela vd., 2020). (Şekil 2.6)

Şekil 2. 6

o-Kumarik asit izomerlerinin yapıları



Kaynak: National Center for Biotechnology Information, 2025

p-kumarik asit (4-hidroksisinnamik asit) farelerde düşük toksisiteye sahip bir fenolik asittir (Pei vd., 2016). En yaygın izomerlerden biridir ve sebzelerde (örneğin fasulye ve patates), tahıllarda (mısır gibi) ve meyvelerde (örneğin elma, armut ve portakal) bulunan ve gıda, kimya, kozmetik, sağlık ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan ikincil bir metabolittir (Boz., 2015). Diyabet, obezite, hiperlipidemi ve gut hastalığına karşı etkilerinin yanı sıra antioksidan, anti-kanser, antimikrobiyal, antiviral, anti-inflamatuvar, antiplatelet, anksiyolitik, antipiretik, analjezik ve anti-artrit gibi farklı biyolojik aktivitelere sahiptir (Pei vd., 2016). Anti-inflamatuvar etki, indometasin ile karşılaştırıldığında sonuçlar, *p*-kumarik asidin anti-inflamatuvar olarak ve inflamatuvar aracı TNF- α ve dolaşımdaki immün komplekslerin ekspresyonunu azaltarak romatoid artrit gibi otoimmün inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılabileceğini göstermektedir (Pragasam vd., 2013). Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarla *p*-kumarik asitin farklı ağrı modellerinde anti-inflamatuvar etkinliğinin yanı sıra analjezi sağladığı rapor edilmiştir. Kuyruk hareket ve kıvrınma modelleri kullanılarak yapılan bir çalışma *p*-kumarik asitin aninosisepsiyon sağladığını göstermiştir (Guilherme vd., 2022). Kronik sinir hasarı oluşturulmuş sıçanlarda da anti-allodinik ve anti-hiperaljezik etki gösterdiği ve nöropatik ağrı tedavisi açısından potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Bharti vd., 2021).

o-kumarik asit ise yapısal olarak *p*-izomeriyle ilişkili olmakla birlikte hakkında yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olan fakat yapısal benzerlik nedeniyle farmakolojik açıdan aktif olduğu düşünülen diğer formdur. *o*-kumarik asit orto-kumarik asit veya 2-hidroksisinnamik asit olarak da bilinir. Kahve, çay, fındık, *Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker (Compositae), *Mikania glomerata* Spreng, *Medicago sativa* L. (Leguminosae), *Caucalis platycarpos* L. (Apiaseae) ve *Urtica urens* gibi birçok gıda ve bitkide bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda *o*-kumarik asidin antilipidemik, antioksidan ve antikarsinojenik aktiviteler gibi farklı biyolojik aktivitelere sahip olduğunu gösterilmiştir (Sen vd., 2015). *p*-kumarik ve *o*-kumarik asit arasındaki yapı benzerliğine göre, bilimsel olarak aynı biyolojik aktivitelere ve etkilere sahip oldukları varsayıldığında *o*-kumarik asitin de anti-inflamatuar ve analjezik etki gösterme potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir. Nitekim *o*-kumarik asitin oral uygulamasının deri inflamasyonu üzerine yapılan bir çalışmada inflamasyon belirtilerini azalttığı hatta sitokinleri baskılama açısından *p*-kumarik asitten daha etkili olduğu bildirilmiştir (Kim ve Kim., 2020). *p*-kumarik asidin periferik ve merkezi analjezik etki ve etki mekanizmalarını da gösteren çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, *o*-kumarik asidin analjezik etkisi ve etkinin arkasındaki mekanizmalar henüz literatürlerde açıklanmamıştır. Aktif maddelerin etki mekanizmalarının keşfedilmesi, ilaç olma potansiyeline sahip bileşiklerin etki profillerinin belirlenmesi ve mekanizma bazlı tedavinin sağlanabilmesi için kritik öneme sahiptir.

Bu bilgilere dayanarak tez çalışmasında, farelerde *i.p.* uygulanan 25, 50 ve 100 mg/kg *o*-kumarik asidin periferik analjezik etkinliği farelerde asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi ile klinikte etkin bir şekilde kullanılan diklofenak (30 mg/kg, *i.p.*) ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, ağrı modülasyonuna önemli katkısı olduğu bilinen sGMP/PKC/K_{ATP} kanal yolağının *o*-kumarik asitin neden olduğu antinosisepsiyon üzerindeki etkisi de GS inhibitörü metilen mavisi (20 mg/kg, *i.p.*) ve K_{ATP} kanal blokörü glibenklamid (10 mg/kg, *i.p.*) ön-uygulaması yapılarak değerlendirilmiştir.

3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Malzemeler

o-kumarik asit (2-hidroksisinnamik asit) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)

Diklofenak (Sigma-Aldrich)

Metilen mavisi (Merck, Darmstadt, Almanya)

Glibenklamid (ABCR)

Asetik asit (Sigma-Aldrich)

Karboksimetil selüloz (CMC) (Sigma-Aldrich)

Tween 80 (Merck)

3.2 Kullanılan Cihazlar

Ultrasonik banyo (Heto, Allerod, Danimarka.),

Vorteks karıştırıcı ISOLAB, No: VB3B01 3227.

3.3 Deney Hayvanları

Deneylerde yetişkin erkek *balb*-C fareler kullanıldı. Hayvanlara beslenme amacıyla standart yem peletleri ve musluk suyu verildi, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü ile 22 ± 1 °C'de havalandırma sistemi bulunan koşullarda barındırıldı. Deneysel süreç Helsinki Deklarasyonu ve Etik Kurul etik ilkelerine uygun olarak hazırlandı ve Anadolu Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 2023-25).

4 MATERİYAL VE METOT

4.1 Deney Gruplarının Oluşturulması

Her grupta 8 fare olacak şekilde 9 ayrı deney grubu oluşturulmuştur. Etki analizi için oluşturulan kontrol grubuna çözücü olan distile suda hazırlanan 0.5% CMC enjeksiyonu, 3 ayrı test grubuna sırasıyla *o*-kumarik asitin 25, 50, ve 100 mg/kg dozlarının enjeksiyonu, pozitif kontrol grubu olarak kullanılacak gruba ise 30 mg/kg diklofenak enjeksiyonu *i.p.* yolla gerçekleştirildi. Çözücü ve kimyasalların tümü 0.1 ml hacim içinde uygulandı. *o*-kumarik asitin dozu yapıcı benzeri olan ve daha önce farklı farmakolojik etkileri gösterilmiş olan *p*-kumarik asit ile yapılan çalışmalardan hareketle belirlendi (Bharti ve ark., 2021; Pragasam & Rasool, 2013). İlaç enjeksiyonundan 30 dk sonra *i.p.* asetik asit enjeksiyonu yapılarak test prosedürüne geçildi. Daha sonra etki analizi sonuçları değerlendirilmesi sonucu en etkili dozun 50 mg/kg olduğu belirlenmiş ve etki mekanizması çalışmaları için 50 mg/kg seçildi. Mekanizma çalışmalarını gerçekleştirmek üzere oluşturulan 4 ayrı gruba son enjeksiyondan 15 dk önce guanilil siklaz inhibitörü olan 20 mg/kg, *i.p.*, metilen mavisi veya 15 dk önce ATP'ye duyarlı K⁺ kanalı blokörü 10 mg/kg, *i.p.*, glibenklamid uygulandı.

Son madde uygulamasından 30 dk sonra ise asetik asit enjeksiyonu (*i.p.*) yapılarak kıvranma test prosedürü uygulandı. Kullanılan kimyasal dozları literatürlerden hareketle belirlendi (Mansouri ve ark., 2013; Islam ve ark., 2016).

4.2 Asetik Asitle İndüklenen Kıvranma Testi

Kıvranma testi, asetik asit veya benzeri irritant kimyasalların enjeksiyonu ile kemirgenlerde periferik kökenli ağrı davranışını indükleyerek uygulanan kimyasal bir test yöntemidir. Test ilaçlarının analjezik etkisi, kıvranma sayısında düşüşe neden olur. Kıvranma davranışı, arka bacakların geriye doğru uzatılarak karın kaslarının kasılması ve karnın yere sürülmesi şeklinde gözlenmektedir (Gawade S. P., 2012). Çözücü ve *o*-kumarik asit ve diklofenak uygulanan hayvanlara 30 dk sonra % 0.6'lık asetik asit çözeltisinin (*i.p.*) enjeksiyonu yapıldı ve 5 dakikalık bir beklemin ardından her bir hayvandaki kıvranma davranışı 10 dk süresince sayıldı (de Oliveira ve ark., 2015).

4.3 İstatistiksel Analiz

Kıvrınma testinden elde edilen farmakolojik etki verilerinin analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) beraberinde Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, mekanistik çalışmaların verilerinin analizi çift yönlü ANOVA beraberinde Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirildi. Analizler GraphPad Prism 5.0 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Analiz sonuçları ortalama $\pm$ standart hata (S.E.M.) olarak belirtilmiş ve gruplar arasındaki farklar $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Grafiklerin çizimi için GraphPad Prism 5.0 yazılımı kullanıldı.

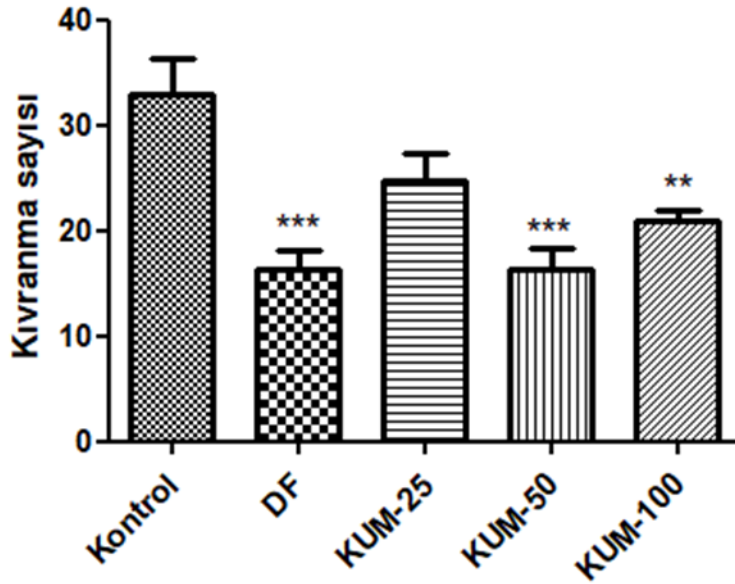
5 BULGULAR

5.1 Etki analizi

Şekil 5.1’ de 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda *i.p.* enjekte edilen *o*-kumarik asitin asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde kıvranma sayıları üzerine etkileri görülmektedir. *o*-kumarik asit 50 ve 100 mg/kg dozlarda asetik asitle oluşturulan kıvranma sayılarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalttı (sırasıyla; *** $P<0.001$ ve ** $P<0.01$). Pozitif kontrol olarak 30 mg/kg *i.p.* uygulanan diklofenak da 50 mg/kg *o*-kumarik asite benzer seviyelerde olacak şekilde kontrol grubuna göre kıvranma sayılarını anlamlı düzeyde (*** $P<0.001$) azalttı. 25, 50, 100 mg/kg *o*-kumarik asit ve 30 mg/kg diklofenak enjeksiyonunun asetik asit ile indüklenen kıvranma sayılarını sırasıyla %24.73, %50.18, %36.50 ve %50.58 oranında inhibe ettiği hesaplandı (Çizelge 5.1).

Şekil 5.1

25, 50 ve 100 mg/kg, *i.p.*, *o*-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkileri



Not*: DF: diklofenak, KUM-25: 25 mg/kg *o*-kumarik asit, KUM-50: 50 mg/kg *o*-kumarik asit, KUM-100: 100 mg/kg *o*-kumarik asit. *** $P<0.001$, ** $P<0.01$: kontrole göre anlamlı farklılık. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi. Ortalama±standart hata (S.H.). (n=8)

Çizelge 5.1. o-kumarik asit ve diklofenak'ın asetik asitle indüklenen kıvranma sayısı üzerine % inhibisyonu.

Test maddeleri	% inhibisyon
KUM-25	% 24.73
KUM-50	% 50.18
KUM-100	% 36.50
DF	% 50.58

Not*: KUM; o-kumarik asit, DF; diklofenak. % inhibisyon = [(kontrol grubunun kıvranma sayısı- test grubunun kıvranma sayısı) / kontrol grubunun kıvranma sayısı] x 100 (Jaiswal ve Sontakke, 2012).

5.2 Etki Mekanizması Analizi

5.2.1 Glibenklamid ön uygulamasının o-kumarik asit etkisindeki rolü

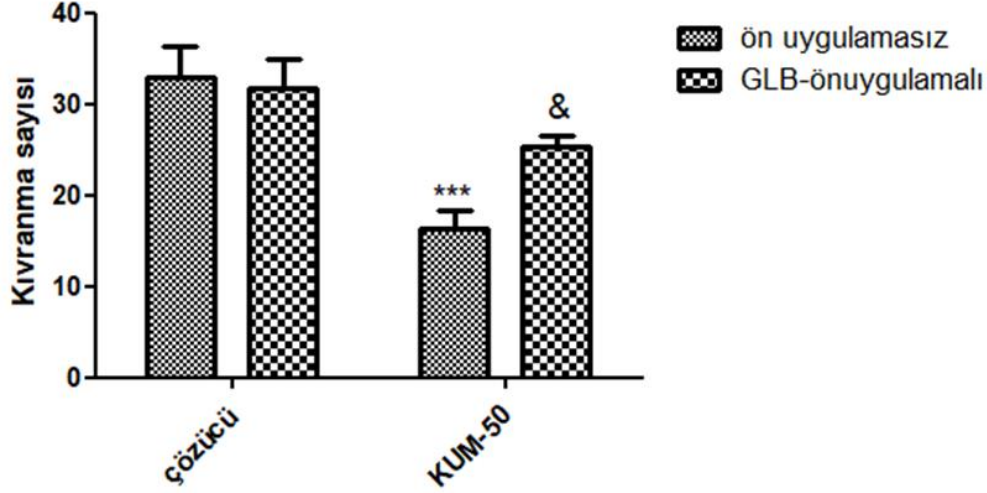
Şekil 5.2.1. 50 mg/kg, *i.p.*, o-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkilerine 10 mg/kg, *i.p.*, glibenklamid ön-uygulamasının etkisi görülmektedir. 50 mg/kg o-kumarik asit; asetik asitle oluşturulan kıvranma sayılarını ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı ($***P<0.001$) düzeyde azalttı. Glibenklamid ön-uygulaması; ön-uygulamasız 50 mg/kg o-kumarik asit ile azalan kıvranma sayılarını anlamlı ($^*P<0.05$) düzeyde yükseltti.

5.2.2 Metilen mavisi ön uygulamasının o-kumarik asit etkisindeki rolü

Şekil 5.2.2. 50 mg/kg, *i.p.*, o-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkilerine 20 mg/kg, *i.p.*, metilen mavisi ön-uygulamasının etkisi görülmektedir. 50 mg/kg o-kumarik asit; asetik asitle oluşturulan kıvranma sayılarını ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı ($***P<0.001$) düzeyde azalttı. Çözücü öncesi metilen mavisi ön-uygulaması kıvranma sayılarını ön uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı ($^+P<0.05$) düzeyde azalttı. Metilen mavisi ön-uygulaması kumarik asit uygulaması ile azalan kıvranma sayılarında anlamlı bir fark oluşturmadı.

Şekil 5.2

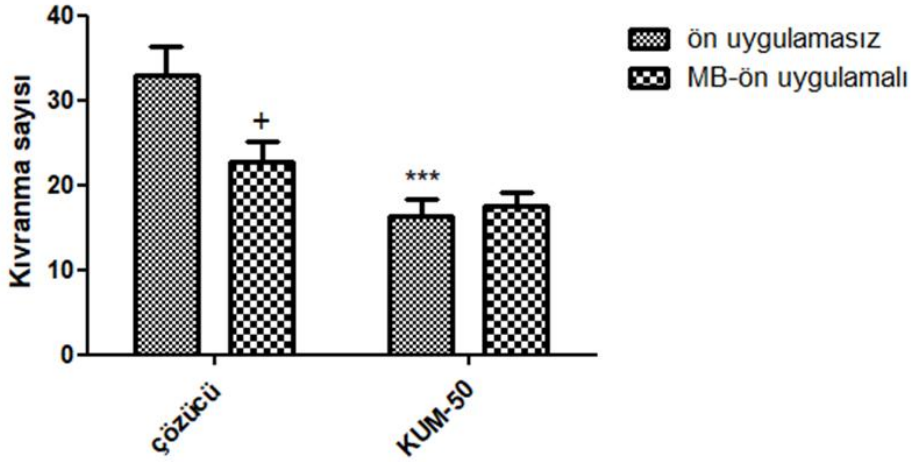
50 mg/kg, *i.p.*, *o*-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkisine 10 mg/kg, *i.p.*, glibenklamid ön uygulamasının etkisi



Not*: 50 mg/kg, *i.p.*, *o*-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkisine 10 mg/kg, *i.p.*, glibenklamid ön uygulamasının etkisi. GLB: glibenklamid, KUM-50: 50 mg/kg *o*-kumarik asit. *** $P < 0.001$, ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı farklılık. & $P < 0.05$: ön-uygulamasız KUM-50 grubuna göre anlamlı farklılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. Ortalama±standart hata (S.H.). (n=8)

Şekil 5.3

50 mg/kg, *i.p.*, *o*-kumarik asitin kıvranma sayıları üzerine etkisine 20 mg/kg, *i.p.*, metilen mavisi ön uygulamasının etkisi



Not*: MB: metilen mavisi, KUM-50: 50 mg/kg *o*-kumarik asit. *** $P < 0.001$, + $P < 0.05$: ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlı farklılık. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi. Ortalama±standart hata (S.H.). (n=8)

6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

6.1 TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, antioksidan özelliği ile bilenen ve bitkilerde yaygın olarak bulunan biyoaktif fenolik *o*-kumarik asitin periferel düzeyde göstermiş olduğu analjezik etkisinin araştırılarak etki mekanizması ile ilişkili preklinik verilerin sunulması amaçlanmıştır. Bu amaçla; literatürlerde periferel analjezik etkinliği değerlendirmek amacı ile sıklıkla kullanılan asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi model olarak belirlenmiştir. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi analjezik etki potansiyeli olan maddelerin antinosiseptif etkinliğinin yanısıra antiinflatuar özellik taşıyıp taşımadığı hakkında da fikir oluşturabilen aynı zamanda santral düzeyde analjezik etki sergileyen aktif maddelerinde analjezik etkilerini değerlendirebilen bir deneysel ağrı modelidir (Sun vd., 2023). Asetik asit iritan bir kimyasaldır ve deney hayvanlarına enjeksiyonu ile karın kaslarında kasılma ile zemine sürtünmesi ve aynı zamanda sırt ekstremitelerinin geriye doğru ekstansiyonu ile karakterize bir hareketle ağrı davranışı açığa çıkarmaktadır (Gawade, 2012). Periferel veya santral seviyede ağrı modülasyonuna etki eden maddeler ise belli süre içinde skorlanan ağrı davranışı sayısını azaltarak etki potansiyellerini açığa çıkarırlar (Ossipov vd., 2010). Tez çalışmasında; ağrı davranışı sayılarının, deney hayvanı olarak kullanılan farelerde sistemik etki oluşturan intraperitoneal yolla uygulanan 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda *o*-kumarik asit ile azaldığı belirlenmiştir. Bu azalma 25 mg/kg dozda göreceli olarak gözlenirken 50 ve 100 mg/kg dozlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Ağrı davranışındaki bu azalma *o*-kumarik asitin kullanılan dozlarda antinosiseptif etki gösterdiğini ifade etmektedir. Uygulanan dozlardan 50 mg/kg dozun ise pozitif referans ilaç olarak kullanılan 30 mg/kg dozda uygulanan diklofenak ile benzer sonuçlar verdiği ve en yüksek etkinliği sağladığı gözlenmiştir. Şöyle ki; 50 mg/kg *o*-kumarik asit asetik asitle indüklenen kıvrınma sayılarını % 50.18 oranında inhibe ederken, 30 mg/kg diklofenak % 50.58 oranında inhibe etmiştir. Dolayısıyla 50 mg/kg dozda *o*-kumarik asitin antinosiseptif etkinliği dikkate değer olarak düşünülmüştür. Diklofenak özellikle romatoid artrit ve osteoartrit gibi iskelet-kas sisteminin inflammatuar hastalıklarında akut ve kronik ağrı kontrolü için klinikte sıklıkla tercih edilen non-steroidal antiinflatuar bir ilaçtır. Etkisini, inflammatuar ve nosiseptif yanıt oluşumunda temel bileşenler olan prostaglandin-E2 (PGE2), prostasiklinler ve

tromboksanlar gibi prostanooidlerin sentezinde rol alan siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesini inhibe ederek gerçekleştirir. Diklofenak, COX enzimlerinin inhibisyonu nedeniyle NSAİİ ilaç ailesiyle paylaşılan birçok benzer yan etkiye sahiptir. COX-2 inhibisyonu üzerinde daha seçici etki gösterdiği için, gastrointestinal yan etkiler nispeten daha az görülmekle birlikte özellikle kardiyovasküler yan etki riski yüksektir. Ayrıca renal, hepatik ve hematolojik yan etkileri de mevcuttur (Alfaro ve Davis DD., 2024)

o-kumarik asitin toksik ve yan etkileriyle ilgili yeterince çalışma bulunmamakla birlikte düşük uygun dozlarda antioksidan özellik taşıyor olması ve kumarik asit türevlerinin düşük toksisiteye sahip olması nedeniyle (Teixeira vd., 2013) diklofenaka göre daha güvenilir bir alternatif olma potansiyeli olabileceği göz önünde bulundurulabilir.

Viseral ağrı modeli olarak deneylerde sık kullanılan asetik asitle indüklenen kıvranma modelinde asetik asitin enjeksiyonu ile prostaglandinlerin özellikle PGE2'nin ve yanı sıra nitrik oksit, serotonin, bradikinin ve eikozanoidler gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin artışı nosiseptör duyarlılığının artmasına neden olarak ağrı davranışı oluşturmaktadır (Gawade., 2012). Dolayısıyla *o*-kumarik asitin kıvranma modelinde etkili çıkmasından hareketle söz konusu mediyatörlerin salınımı azattığı veya bu mediyatörlerin nosiseptör duyarlılığını arttırma mekanizmalarını bozduğu düşünülebilir. Başka bir deyişle artan nosiseptör duyarlılığı düşürdüğü söylenebilir. Pek çok inflamatuvar mediyatör, nosiseptif aferentlerin periferik terminallerini doğrudan uyarabilen veya duyarlı hale getirebilen endojen ağrı indükleyici maddelerdir. İnflamatuvar mediyatörlerin uyarıcı mekanizmaları çok çeşitlidir. Fakat en sık tartışılan ve araştırılan mekanizmanın nosiseptörleri akut olarak depolarize edebilen çeşitli iyon kanallarının inflamatuvar mediyatörlerce aktivasyonu veya duyarlılaştırmasıdır (Du ve diğ., 2013). Aferent liflerin hem akut hem de uzun süreli aşırı uyarılabilirliği ve aşırı duyarlılığı, K⁺ kanal aktivitesinin inhibisyonu/down regülasyonu yoluyla da üretilebilmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi potasyum kanalları çok çeşitlidir. Nöronlarda ve ağrı yolaklarında dağılım gösteren çeşitlerden bir tanesi de K_{ATP} kanallarıdır. K_{ATP} kanal aktivasyonunun bradikinin ve NO gibi mediyatörler aracılığı ile oluşan nosisepsiyonu nöronları hiperpolarize ederek azalttığı bildirilmiştir (Du vd., 2011; Lázaro-Ibáñez vd., 2001; Kawano vd., 2009). Bu bilgilerden hareketle tez çalışmasında *o*-kumarik asit ile gözlenen antinosisepsiyonda K_{ATP} kanal aktivasyonun rolünün aydınlatılması ve K_{ATP}

kanal aktivasyonuna neden olan yolak hakkında da in vivo bulgu elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla K_{ATP} kanal blokörü olan glibenklamid *o*-kumarik asit öncesi uygulanarak antinosisseptif etkide ki değişiklik değerlendirilmiştir. *o*-kumarik asitin diklofenak ile benzeri seviyede etki gösteren ve en yüksek antinosisepsiyonu dağılayan 50 mg/kg dozu etki mekanizması analizi için seçilmiştir. Glibenklamid ön-uygulamasının *o*-kumarik asit ile gözlenen antinosisepsiyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde antagonize ettiği ve *o*-kumarik asit etkisinin göreceli olarak devam ediyor gibi görünmesine rağmen anlamlı şekilde önleyerek azalttığı görülmektedir. Bu bulgudan hareketle K_{ATP} kanal aktivasyonunun *o*-kumarik asit ile oluşan antinosisepsiyona tek başına değil fakat önemli derecede katkı sağladığı söylenebilir. K_{ATP} kanallarının açılması, hücre zarında repolarizasyon ve/veya hiperpolarizasyona neden olarak membran uyarılabilirliğinin azalmasına neden olarak analjeziye yol açmaktadır (Mansouri vd., 2013). Etki mekanizması çalışmalarının diğer aşamasında nitric oksitin etkilerinin oluşmasına aracılık eden GS' nin aktivasyonunun K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ve dolayısıyla *o*-kumarik asit ile oluşan antinosisepsiyona katkısının artırılması planlanmıştır. Bu amaçla sGMP oluşumunu katalize eden çözünebilir GS inhibitörü olan metilen mavisi *o*-kumarik asit enjeksiyonu öncesinde uygulanmıştır. Metilen mavisinin *o*-kumarik asit ile oluşan antinosisepsiyonda herhangi bir değişiklik yapmadığı görülmüştür. Çalışmanın bu aşamasında metilen mavisinin tek başına uygulandığında çok güçlü olmasa da kıvrınma sayılarını azaltarak anlamlı bir antinosisseptif etki sağladığı görülmektedir. sGMP aracılı hücre içi modülasyonun hem hiperaljezik hem de antinosisseptif etkileri ortaya çıkarabildiği bilinmektedir (Cury vd., 2011). Ayrıca metilen mavisi uygulamasının antinosisseptif etki oluşturabildiğini gösteren çalışmalar rapor edilmiştir (Lee, S. W., 2021; Long ve Li., 2023). Dolayısıyla, metilen mavisi ile elde edilen bu bulgu şaşırtıcı değildir. Bu koşullarda *o*-kumarik asit ön uygulamasının antinosisseptif etkide herhangi bir sinerjistik etki oluşturması da akla gelebilir. Fakat mevcut deneysel prosedürle ve veriyle sGMP' nin *o*-kumarik asit ile oluşan antinosisepsiyona aracılık etmiyor olduğu e ayrıca K_{ATP} kanallarının aktivasyonunun farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşiyor olduğu kanısına varılabilir. Özetle; tez çalışması verilerinden hareketle; *o*-kumarik asitin dikkate değer periferik analjezi sağladığı düşünülmektedir. Söz konusu etkiye K_{ATP} bağımlı potasyum kanallarının açılmasının önemli katkı sağladığı görülmektedir.

6.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması antioksidan bir fenolik asit olan o-kumarik asitin periferik analjezik etkisi ve etkinin K_{ATP} bağımlı potasyum kanallarıyla ilişkisi olduğuna dair prelinik veri sunmaktadır. Mekanizma hedefli ağrı tedavisinde potasyum kanalları üzerinden etki gösteren ilaçların terapötik potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda; o-kumarik asitin özellikle periferik ağrı tedavisindeki etkisinin ve etki mekanizmasının araştırılarak daha fazla prelinik veri sağlanmasının gerekliliği açığa çıkmaktadır. o-kumarik asitin değişen dozlarda akut ve kronik kullanımı ile gözlenebilecek yan etki ve toksite çalışmaları tamamlanmalı, farklı ağrı modellerindeki etkinliği literatürlerce kabul eden yöntemlerle araştırılmalıdır. Ayrıca daha iyi klinik uygulama adına, mekanizma hedefli akılcı tedavi sağlanabilmesi ve etki profilinin de ön görülebilmesi açısından etki mekanizmasının irdelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abd-Elseyed, A., Deer, T.R. (2019). Different Types of Pain. In: Abd-Elseyed, A. (eds) Pain. Springer, Cham.
- Abramovič, H. (2015). Antioxidant properties of hydroxycinnamic acid derivatives: A focus on biochemistry, physicochemical parameters, reactive species, and biomolecular interactions. In *Coffee in health and disease prevention* (pp. 843-852). Academic Press.
- Aggar, J. H., Li, A., Parfenova, H., Liu, J., Umstot, E. S., Dopico, A. M., & Leffler, C. W. (2005). Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels. *Circulation research*, 97(8), 805–812.
- Al-Chalabi M, Reddy V, Gupta S. Neuroanatomy, Spinothalamic TrASt. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Alfaro RA, Davis DD. DiclofenAS. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available
- Amaechi, O., Huffman, M. M., & Featherstone, K. (2021). PharmASologic Therapy for ASute Pain. *American family physician*, 104(1), 63–72.
- American Geriatrics Society Panel on PharmASological Management of Persistent Pain in Older Persons (2009). PharmASological management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(8), 1331–1346.
- Anoma Chandrasekara, in *Encyclopedia of Food Chemistry*, 2019
- Answine, J. F. A Basic Review of Pain Pathways and Analgesia [Internet]. New York; 2018.
- Baheti D. K. (2001). Neuropathic pain--recent trends in management. *Journal of the Indian Medical Association*, 99(12), 692–697.
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 807–819.
- Bharti, A., Kaur, J., Kumar, A., Singh, S., & Kumar, D. (2021). Efficacy of P-Coumaric Acid in Chronic Constriction Injury Induced Neuropathic Pain in Rats. *Indian Drugs*, 58(9).
- Blondell, R. D., Azadfar, M., & Wisniewski, A. M. (2013). PharmASologic therapy for ASute pain. *American family physician*, 87(11), 766–772.
- Bourne, S., MASHado, A. G., & Nagel, S. J. (2014). Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurgery clinics of North America*, 25(4), 629–638.
- Boz, H. (2015). p-Coumaric ASid in cereals: presence, antioxidant and antimicrobial effects. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(11), 2323-2328.
- C.V. Ratnavathi, in *Breeding Sorghum for Diverse End Uses*, 2019
- Campbell, T. S., Johnson, J. A., & Zernicke, K. A. (2020). Gate control theory of pain. In *Encyclopedia of behavioral medicine* (pp. 914-916). Cham: Springer International Publishing.
- Carver AS, Foley KM. Types of Pain. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003
- Cazacu, I., Mogosan, C., & Loghin, F. (2015). Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul medical* (1957), 88(2), 128–136.
- Chou R, Wagner J, Ahmed AY, et al. Treatments for ASute Pain: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Dec. (Comparative Effectiveness Review, No. 240.) Introduction.
- Cohen, S. P., & Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, f7656.

- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* (London, England), 397(10289), 2082–2097
- Colucci, D. A. (2021). Nociception in pain hyperacusis. *The Hearing Journal*, 74(10), 44-46.
- Cury, Y., Picolo, G., Gutierrez, V. P., & Ferreira, S. H. (2011). Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 25(3), 243–254.
- Daniela P. Alves, Igor D.G. Duarte, Involvement of ATP-sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone, *European Journal of Pharmacology*, Volume 444, Issues 1–2, 2002, Pages 47-52, ISSN 0014-2999,
- De Oliveira, E. D., Schallenger, C., Böhrer, A. E., Hansel, G., Fagundes, A. C., Milman, M., ... & Elisabetsky, E. (2016). Mechanisms involved in the antinociception induced by spinal administration of inosine or guanine in mice. *European journal of pharmacology*, 772, 71-82.
- Dinakar, P., & Stillman, A. M. (2016). Pathogenesis of Pain. *Seminars in pediatric neurology*, 23(3), 201–208.
- Ding, Y., Yao, P., Hong, T., Han, Z., Zhao, B., & Chen, W. (2017). The NO-sGMP-PKG signal transduction pathway is involved in the analgesic effect of early hyperbaric oxygen treatment of neuropathic pain. *The journal of head and neck*, 18(1), 51.
- Du, X., & Gamper, N. (2013). Potassium channels in peripheral pain pathways: expression, function and therapeutic potential. *Current neuropharmacology*, 11(6), 621–640.
- Du, X., Wang, C., & Zhang, H. (2011). Activation of ATP-sensitive potassium channels antagonize nociceptive behavior and hyperexcitability of DRG neurons from rats. *Molecular pain*, 7, 35.
- Durate, I. D., Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. (1990). Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *European journal of pharmacology*, 186(2-3), 289–293
- Dydyk AM, Conermann T. Chronic Pain. [Updated 2023 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Eken, H., Bektas, N., & Arslan, R. (2022). A review on hydrogen sulfide: Is it pro-nociceptive or antinociceptive? *Istanbul Journal of Pharmacology*, 52(1), 101-107.
- Garland E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary care*, 39(3), 561–571.
- Gawade S. P. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of pharmacology & therapeutics*, 3(4), 348.
- Gediz, E. İ., Nasirhan, C., Minareci, E., & Sadan, G. (2015). Antinociceptive Effect of Vardenafil on Carrageenan-Induced Hyperalgesia in Rat: involvement of Nitric Oxide/Cyclic Guanosine Monophosphate/Calcium Channels Pathway. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 14(4), 1137–1143.
- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health*, 11, 770.
- Gregory M. Martin, Bruce L. Patton, Show-Ling Shyng, KATP channels in focus: Progress toward a structural understanding of ligand regulation, *Current Opinion in Structural Biology*, Volume 79, 2023, 102541, ISSN 0959-440X,
- Grichnik, K. P., & Ferrante, F. M. (1991). The difference between acute and chronic pain. *The Mount Sinai journal of medicine*, New York, 58(3), 217–220.
- Guilherme, V. A., Cunha, V. R., de Paula, E., de Araujo, D. R., & Constantino, V. R. (2022). Anti-inflammatory and analgesic evaluation of a phytochemical intercalated into layered double hydroxide. *Pharmaceutics*, 14(5), 934.

- Handwerker, H.O. (2009). Nociceptors and Characteristics. In: Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U. (eds) Encyclopedia of Neuroscience. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior; Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, editors. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. Washington (DC): National Academies Press (US); 1987. 7, The Anatomy and Physiology of Pain.
- Jaggar, J. H., Li, A., Parfenova, H., Liu, J., Umstot, E. S., Dopico, A. M., & Leffler, C. W. (2005). Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels. *Circulation research*, 97(8), 805–812.
- Jahromi, B., Pirvulescu, I., Candido, K. D., & Knezevic, N. N. (2021). Herbal Medicine for Pain Management: Efficacy and Drug Interactions. *Pharmaceutics*, 13(2), 251.
- Jain, N. K., Patil, C. S., Singh, A., & Kulkarni, S. K. (2001). Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain research*, 909(1-2), 170–178.
- Jideani, A. I., Silungwe, H., Takalani, T., Anyasi, T. A., Udeh, H., & Omolola, A. (2014). Antioxidant-rich natural grain products and human health. *Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health*. Oguntibeju O ed., InTech Publisher. Rijeka, Croatia, 167-87.
- Kamboj, V. P. (2000). Herbal medicine. *Current Science*, 78(1), 35–39. <http://www.jstor.org/stable/24103844> (Accessed 12 December 2023)
- Kaşık, M., Eken, H., Arslan, R. & Bektas, N. (2019). Peripheral Analgesic Effect and Possible Mechanisms of Ferulic Acid. *Mersin University Faculty of Medicine Lokman Hekim Journal of Medical History and Folkloric Medicine*, 9 (3), 385-392.
- Kato, L. S., Lelis, C. A., da Silva, B. D., Galvan, D., & Conte-Junior, C. A. (2023). Micro- and nanoencapsulation of natural phytochemicals: Challenges and recent perspectives for the food and nutraceuticals industry applications. *Advances in food and nutrition research*, 104, 77–137.
- Kawano, T., Zoga, V., Kimura, M., Liang, M. Y., Wu, H. E., Gemes, G., McCallum, J. B., Kwok, W. M., Hogan, Q. H., & Sarantopoulos, C. D. (2009). Nitric oxide activates ATP-sensitive potassium channels in mammalian sensory neurons: Action by direct S-nitrosylation. *Molecular pain*, 5, 12.
- Kim, H., & Kim, S. H. (2020). o-Coumaric Acid attenuates atopic dermatitis-like skin inflammation. *The Journal of Immunology*, 204(1_Supplement), 147-31.
- Koc S, Kose DA, Avcı E, Kose K. Synthesis and Thermal Characterization of p-Coumaric Acid Complexes of CoII, NiII, CuII and ZnII Metal Cations and Biological Applications. *Hittite J Sci Eng*. 2016;3(1):15-22.
- Kumar, K. H., & Elavarasi, P. (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, 3(3), 87-90.
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic Acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology reports*, 24, e00370.
- Laughton, F., & Robertson, L. (2014). Pain: Healthcare's Persistent Challenge. New York: Springer Publishing Company.
- Lázaro-Ibáñez, G. G., Torres-López, J. E., & Granados-Soto, V. (2001). Participation of the nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K^{+} channel pathway in the antinociceptive action of ketorolac. *European journal of pharmacology*, 426(1-2), 39–44.
- Lee, S. W., Moon, S. W., Park, J. S., Suh, H. R., & Han, H. C. (2021). Methylene blue induces an analgesic effect by significantly decreasing neural firing rates and improves pain behaviors in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 541, 36–42.

- Li, D. Y., Gao, S. J., Sun, J., Zhang, L. Q., Wu, J. Y., Song, F. H., Liu, D. Q., Zhou, Y. Q., & Mei, W. (2023). Targeting the nitric oxide/sGMP signaling pathway to treat chronic pain. *Neural regeneration research*, 18(5), 996–1003.
- Li, X. Y., & Toyoda, H. (2015). Role of leak potassium channels in pain signaling. *Brain research bulletin*, 119(Pt A), 73–79.
- Li, Y., Aziz, Q., & Tinker, A. (2021). The PharmASology of ATP-Sensitive K⁺ Channels (KATP). *Handbook of experimental pharmASology*, 267, 357–378.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., Kong, M., Li, L., Zhang, Q., Liu, Y., Chen, H., Qin, W., Wu, H., & Chen, S. (2016). An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(10), 1374.
- Long, Q., Li, J., & Li, Y. (2023). Analgesic effect of subcutaneous injection of different concentrations of methylene blue after hemorrhoidectomy: A retrospective study. *Frontiers in surgery*, 10, 1132277.
- Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. (1996). Activation of the arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurons contributes to dipyron-induced spinal and peripheral analgesia. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 45(6), 308–311.
- Mansouri, M.T., Naghizadeh, B., Ghorbanzadeh, B., Farbood, Y. (2013). Central and Peripheral Antinociceptive Effects of Ellagic Acid in Different Animal Models of Pain. *Eur J PharmASol*. 707 (1-3), 46-53.
- María Ocaña, Cruz Miguel Cendán, Enrique José Cobos, José Manuel Entrena, José Manuel Baeyens, Potassium channels and pain: present realities and future opportunities, *European Journal of PharmASology*, Volume 500, Issues 1–3, 2004, Pages 203-219, ISSN 0014-2999
- Marina Themoteo Varela, Márcio Ferrarini, Vitória Gallo Mercaldi, Bianca da Silva Sufi, Giovana Padovani, Lucas Idalberto Sbrugnera Nazato, João Paulo S. Fernandes, Coumaric Acid derivatives as tyrosinase inhibitors: Efficacy studies through in silico, in vitro and ex vivo approaches, *Bioorganic Chemistry*, Volume 103, 2020, 104108, ISSN 0045-2068.
- Mario I. Ortiz, Vinicio Granados-Soto, Gilberto Castañeda-Hernández, The NO–sGMP–K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin, *PharmASology Biochemistry and Behavior*, Volume 76, Issue 1, 2003, Pages 187-195, ISSN 0091-3057,
- McEntire, D. M., Kirkpatrick, D. R., Dueck, N. P., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Nelson, T. J., Reisbig, M. D., & Agrawal, D. K. (2016). Pain transduction: a pharmASologic perspective. *Expert review of clinical pharmASology*, 9(8), 1069–1080.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66(6), 355-474
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e273–e283.
- Nagakura Y. (2015). Challenges in drug discovery for overcoming 'dysfunctional pain': an emerging category of chronic pain. *Expert opinion on drug discovery*, 10(10), 1043–1045.
- NalamASHu S. (2013). An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *The American journal of managed care*, 19(14 Suppl), s261–s266.
- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 637540, 2-Hydroxycinnamic acid, (2E)-.
- Nurzyńska-Wierdak R. (2023). Phenolic Compounds from New Natural Sources-Plant Genotype and Ontogenetic Variation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(4), 1731.
- Ocaña, M., Cendán, C. M., Cobos, E. J., Entrena, J. M., & Baeyens, J. M. (2004). Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *European journal of pharmASology*, 500(1-3), 203–219.)

- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of clinical investigation*, 120(11), 3779–3787.
- Parvardeh, S., Sabetkasaei, M., Moghimi, M., Masoudi, A., Ghafghazi, S., & Mahboobifard, F. (2018). Role of L-arginine/NO/sGMP/KATP channel signaling pathway in the central and peripheral antinociceptive effect of thymoquinone in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 21(6), 625–633.
- Patel, N. B. (2010). Physiology of pain. *Guide to pain management in low-resource settings*, 13.
- Pei, K., Ou, J., Huang, J., & Ou, S. (2016). p-Coumaric ASid and its conjugates: dietary sources, pharmASokinetic properties and biological ASivities. *Journal of the science of food and agriculture*, 96(9), 2952–2962.
- Pirahanchi Y, Dimri M. Biochemistry, Guanylate Cyclase. [Updated 2023 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Pragasam, S. J., Venkatesan, V., & Rasool, M. (2013). Immunomodulatory and anti-inflammatory effect of p-coumaric ASid, a common dietary polyphenol on experimental inflammation in rats. *Inflammation*, 36(1), 169–176.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Central Pain Pathways: The Spinothalamic TrASt.
- Radia Ayad, Salah Akkal, in *Studies in Natural Products Chemistry*, 2019
- 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., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.
- Ringkamp, M., Dougherty, P. M., & Raja, S. N. (2018). Anatomy and physiology of the pain signaling process. In *Essentials of pain medicine* (pp. 3-10). Elsevier
- Rosane Lopes Crizel, Giovana Paula Zandoná, Rochele Cassanta Rossi, Cristiano Dietrich Ferreira, Jessica Fernanda Hoffmann, Solid-phase extrAStion for determination of phenolic compounds in food and beverage, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier, 2023, ISBN 9780124095472.
- Saibabu, V., Fatima, Z., Khan, L. A., & Hameed, S. (2015). Therapeutic Potential of Dietary Phenolic ASids. *Advances in pharmASological sciences*, 2015, 823539.
- Sakthivel, R., & Reddy, M. D. (2024). Therapeutic Effects Of Capsaicin On Pain Management. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 189-201.
- Schmidt, R. F. "Nociception and pain." *Fundamentals of Sensory Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1986. 117-143.
- Sen, A., Terzioglu, G., AtmASa, P., Celik, G., Ozgun, O., & Arslan, S. (2015). Modulatory AStions of o-coumaric ASid on carcinogen-AStivating cytochrome P450 isozymes and the potential for drug interAStions in human hepatocarcinoma cells. *PharmASeutical Biology*, 53(9), 1391–1398
- Sun, W., & Shahrajabian, M. H. (2023). Therapeutic Potential of Phenolic Compounds in Medicinal Plants- Natural Health Products for Human Health. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(4), 1845.
- Teixeira, J., Gaspar, A., Garrido, E. M., Garrido, J., & Borges, F. (2013). Hydroxycinnamic ASid antioxidants: an electrochemical overview. *BioMed research international*, 2013(1), 251754.
- Thienhaus, O., & Cole, B. E. (2002). Classification of pain. *Pain management: A prAStical guide for clinicians*, 27-36.
- Torrance, N., Smith, B. H., Bennett, M. I., & Lee, A. J. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *The journal of pain*, 7(4), 281–289.

- 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., ... 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.
- Tsantoulas, C., & McMahon, S. B. (2014). Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends in neurosciences*, 37(3), 146–158.
- Wilson, G. W., & Garthwaite, J. (2010). Hyperpolarization-activated ion channels as targets for nitric oxide signalling in deep cerebellar nuclei. *European Journal of Neuroscience*, 31(11), 1935-1945.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2164.
- Yam, M.F.; Loh, Y.C.; Tan, C.S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Patel, N. B. (2010). Physiology of pain. *Guide to pain management in low-resource settings*, 13
- Zareba G. (2009). Phytotherapy for pain relief. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998), 45(6), 445–467

EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

	 Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
Sayın İENAS KARA MOHAMMED	
04/04/2023 - 13/04/2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi HADYEK tarafından Eskişehir İlnde düzenlenen “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.	
Prof. Dr. Kubilay Uzuner HADYEK BAŞKANI	Prof. Dr. Kamil ÇOLAK Rektör
	

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ienas KARA MOHAMMED

Diller : Arapça (Anadil), Türkçe, İngilizce.

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

Lise : Tlaa-Al ALI lise. Amman- Ürdün (2015)

Lisans: : Philadelphia Üniversitesi EczASılık ve Sağlık Bilimleri Fakültesi.
Amman-Ürdün (2015-2020).

Yüksek Lisans: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD

Eğitim ve Atölye Çalışmaları:

-The Effect of Protocatechuic Acid in Capsaicin-Induced Inflammatory Pain and Possible Mechanisms (14th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), Ankara, Türkiye, June 2024).

-Deney hayvanları kullanım sertifikası Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (2023)

-Gönüllü Tıbbi, Cerrahi, Diş Hekimliği Ve İnsani Misyon İle Atlantic Humanitarian Relief (AHR), Amman-Ürdün-Ekim 2018

-Profesyonel Eczası Kursu (Otc).

-OTONOM SİNİR SİSTEMİ & OTONOM İLAÇLAR atölye çalışması.

Burslar: Yüksek lisans için Türk bursuna sahip olmak Farmakoloji derecesi (2021-2025).