



**KERSETİNİN ANALJEZİK ETKİSİ VE
FARKLI ANALJEZİK İLAÇLARLA
SİNERJİSTİK ETKİLEŞİMİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zulfiyya JAFAROVA

ESKİŞEHİR 2019

**KERSETİNİN ANALJEZİK ETKİSİ VE FARKLI ANALJEZİK İLAÇLARLA
SİNERJİSTİK ETKİLEŞİMİ**

Zulfiyya JAFAROVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

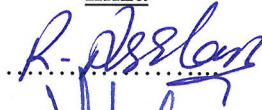
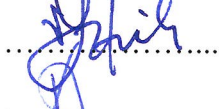
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2019

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:1804S083)

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Zulfiyya JAFAROVA'nın "Kersetinin Analjezik Etkisi Ve Farklı Analjezik İlaçlarla Sinerjistik Etkileşimi" başlıklı tezi 08/08/2019 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>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Rana ARSLAN	
Üye	: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK	
Üye	: Prof. Dr. Kevser EROL	


Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Enstitüsü Müdürü



ÖZET

KERSETİNİN ANALJEZİK ETKİSİ VE FARKLI ANALJEZİK İLAÇLARLA SİNERJİSTİK ETKİLEŞİMİ

Zulfiyya JAFAROVA

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN

Biyoaktif flavonoid olan kersetinin antikanser, anti-viral, antioksidan, antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu tez kapsamında, kersetinin santral antinosiseptif etkisi ve etki mekanizmasını araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla santral nosisepsiyonu değerlendirilmekte sıklıkla kullanılan sıcak plak ve kuyruk daldırma testlerinde kullanılacak olan balb-c dişi fareler gruplara eşit olarak rastgele dağıtıldı. Kersetin 15, 30, 60 ve 120 mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak 30 mg/kg tramadol kullanıldı. Elde edilen verilere göre kersetin analjezik etki açısından değerlendirildi ve etki mekanizması araştırılması için 60 mg/kg doz seçildi. Santral analjezik aktiviteye aracılık eden mekanizmaların değerlendirilmesi için opioiderjik sistemin katılımını incelemek amacıyla non-selektif opioid antagonisti nalokson (5 mg/kg; i.p.) 15 dk. önce, 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg; i.p.), 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg, i.p.) ve adrenerjik sistemin katılımını incelemek amacıyla alfa-1 reseptör antagonisti prazosin (1mg/kg, i.p.) ve alfa-2 reseptör antagonisti yohimbin (1 mg/kg, i.p.) test maddesinin enjeksiyonundan 30 dk. önce uygulandı.

Kersetin kullanılan deneysel ağrı modellerinde uygulanan tüm dozlarda anlamlı antinosiseptif etki göstermiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ağrı modülasyonunda rol oynadığı bilinen adrenerjik, serotonerjik ve opioiderjik sistemin, hem sıcak plaka hem de kuyruk daldırma testinde genel olarak kersetinin antinosiseptif etkisinde rol oynadığı belirlenmiştir. Ayrıca 15 mg/kg kersetin ve 15 mg/kg tramadol kombinasyonunun da aynı dozlardaki kersetin ve tramadolün analjezik etkisinden daha anlamlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda antinosiseptif etkisi belirlenmiş olan kersetinin tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanılarak yardımcı analjezik bir ilaç olarak geliştirilebilme potansiyeli olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, Kersetin, Sinerjizm, Sıcak plaka, Kuyruk daldırma

ABSTRACT

ANALGESIC EFFECT OF KERSETIN AND SYNERGISTIC INTERACTION WITH DIFFERENT ANALGESIC DRUGS

Zulfiyya JAFAROVA

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, Ağustos 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Rana ARSLAN

It is known that quercetin, which is a bioactive flavonoid, has anticancer, anti-viral, antioxidant and anti-inflammatory effects. In this thesis, it is aimed to investigate the central antinociceptive effect and mechanism of action of quercetin. For this purpose, balb-c female rats which are frequently used to evaluate central nociception in hot plaque and tail dipping tests, were randomly distributed to the groups. Quercetin was administered intraperitoneally at doses of 15, 30, 60 and 120 mg/kg. As positive control 30 mg/kg tramadol was used. According to the data obtained, quercetin was evaluated for analgesic effect and a dose of 60 mg / kg was chosen to investigate the mechanism of action. In order to investigate the involvement of the opioidergic system for the evaluation of mechanisms mediating central analgesic activity, non-selective opioid antagonist naloxone (5 mg / kg; ip) were administered 15 minutes before injection of the test substance, 5-HT₂ receptor antagonist ketanserin (1 mg / kg; ip), 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron (1 mg / kg, ip) and to examine the involvement of the adrenergic system alpha-1 receptor antagonist prazosin (1mg / kg, i.p.) and alpha-2 receptor antagonist yohimbine (1 mg / kg, i.p.) were administered 30 min before injection of the test substance.

At all administered doses, Quercetin showed significant antinociceptive effect in experimental pain models. According to the results, it was determined that the adrenergic, serotonergic and opioidergic system known to play a role in the modulation of pain plays a role in the antinociceptive effect of quercetin in both hot plate and tail immersion test. It was also observed that the combination of 15 mg / kg quercetin and 15 mg / kg tramadol had a more significant effect than the analgesic effect of the same doses of quercetin and tramadol.

As a result; We can say that, quercetin, which has an antinociceptive effect that defined in our study, can be developed alone or in combination with other drugs as an analgesic drug.

Keywords: Pain, Quercetin, Synergism, Hot-plate, Tail-immersion

ÖNSÖZ

Tıbbi bitkiler, zaman tarafından test edilmiş tedavi araçları olarak bilinmektedir. İnsanlık tarihi kadar geçmişı olan tıbbi bitkiler bir çok farklı hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde bitkilerle tedavi “Fitoterapi” olarak bilinmektedir. Bitkilerle tedavinin kökeni geleneksel halk ilaçlarına dayanmaktadır ve bunun için seçilen bitkiler yan etkisi olmayan veya çok az olan bitkilerdir. İnsanlar modern tıpta hastalıkları için gerekli tedaviyi bulamadıkları zaman çözümü tamamlayıcı tedavi olarak bilinen geleneksel tıpta arıyorlar. Geçmişten gelen ve halende günümüzde kullanılmakta olan bitkiler bunun yanı sıra sentetik ilaçların birçoğunun temelini oluşturmaktadır. İnsanlar günümüzde kullanılan ilaçların yan etkisinin çok olmasından dolayı bitkisel tedaviye öncelik veriyorlar. Bu amaçla bitkilerden elde edilen maddelerin etkilerini araştırmak ve aynı zamanda elde edilen maddenin etkisinin değerlendirilmesi yeni ilaç geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Bu maddelerden biride meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan kersetin flavonoididir.

Yüksek lisans eğitimim süresince ve aynı zamanda tez çalışmam süresince bilgi ve desteğı ile her zaman yanımda olan çok değerli hocam Doç. Dr. Rana ARSLAN’a sonsuz teşekkür ederim. Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN’e saygılarımı sunarım. Bu tez çalışmam süresince her zaman yanımda olan aileme ve bana her zaman destek olan değerli arkadaşım Rasim MASİMOV’a teşekkür ederim.

08/08/2019

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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


İmza



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrının Tanımı	2
2.2. Ağrının Tarihçesi	2
2.3. Ağrı Teorileri	3
2.3.1. Özgünlük teorisi (Spesifite teorisi)	3
2.3.2. Pattern teorisi	3
2.3.3. Kapı Kontrol teorisi	3
2.4. Ağrının Sınıflandırılması	5
2.4.1. Ağrı süresine göre sınıflandırma	5
2.4.1.1. Akut ağrı	5
2.4.1.2. Kronik ağrı	6
2.4.2. Ağrının kaynaklandığı bölgeye göre	
sınıflandırılması	7
2.4.2.1. Somatik ağrı	7
2.4.2.1.1. Yüzeysel somatik ağrı	7
2.4.2.1.2. Derin somatik ağrı	7
2.4.2.2. Visseral ağrı	7

2.4.3. Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması ...	8
2.4.3.1. <i>Nosiseptif ağrı</i>	8
2.4.3.2. <i>Nöropatik ağrı</i>	9
2.4.3.3. <i>Deafferantasyon ağrı</i>	9
2.4.3.4. <i>Psikojenik ağrı</i>	9
2.5. Ağrının Algılanması	10
2.6. Ağrının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
2.6.1. Opioid ilaçlar	12
2.6.2. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)	13
2.6.3. Antikonvülzanlar	14
2.6.4. Antidepresanlar	14
2.7. Flavonoidler	15
2.7.1. Flavonoidlerin sınıflandırılması	16
2.7.2. Kersetin	17
2.7.2.1. <i>Kersetinin farmakolojik etkileri</i>	18
2.7.2.1.1. <i>Antiinflatuvar etki</i>	18
2.7.2.1.2. <i>Antioksidan etki</i>	18
2.7.2.1.3. <i>Anti-viral etki</i>	19
2.7.2.1.4. <i>Antialerjik etki</i>	19
2.7.2.1.5. <i>Antikanser etki</i>	20
2.7.2.1.6. <i>Antibakteriyel etki</i>	20
2.7.2.1.7. <i>Kardiyak ve hipertansif etki</i>	20
2.7.2.2. <i>Yapılan çalışmalar</i>	21
2.8. Kersetinin Toksisitesi	21
3. GEREÇLER.....	23
3.1. Hayvanlar	23
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar	23
3.3. Kullanılan Cihazlar	23
4. YÖNTEM	24
4.1. Uygulanacak Maddeler	24
4.2. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)	24
4.3. Kuyruk Daldırma Testi (Tail-İmmersion Testi)	24
4.4. Spontan Lokomotor Aktivite Kafesi	25

4.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	25
5. BULGULAR	26
5.1. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi).....	26
5.1.1. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı	26
5.1.2. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı	27
5.1.3. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemin katılımı	28
5.2.Tail-immersion testi (Kuyruk daldırma testi)	28
5.2.1. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı	30
5.2.2. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı	30
5.2.3. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemin katılımı	31
5.3. Aktivite Kafesi Sonuçları	32
5.4. Kersetin ve Tramadol Kombine Uygulaması Deney Sonuçları	32
6. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER	34
KAYNAKÇA.....	38
ÖZGEÇMİŞ.	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Raj'a göre ağrının sınıflandırılması	5

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kapı Kontrol Teorisi	4
Şekil 2.2. Ağrının duyusal yolu	11
Şekil 2.3. İnflamatuvar uyaranlara cevap olarak siklooksigenazlar	14
Şekil 2.4. Flavonoidlerin molekül yapısı	16
Şekil 2.5. Kersetinin kimyasal formülü	17
Şekil 5.1. Sıcak plaka testinde kersetinin antinosiseptif etkisi	26
Şekil 5.2. Kersetinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü	27
Şekil 5.3. Kersetinin antinosiseptif etkisinde serotoerjik sistemin rolü	28
Şekil 5.4. Kersetinin antinosiseptif etkisinde opioid sistemin rolü	29
Şekil 5.5. Kuyruk daldırma testinde kersetinin antinosiseptif etkisi	29
Şekil 5.6. Kersetinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü	30
Şekil 5.7. Kersetinin antinosiseptif etkisinde serotoerjik sistemin rolü	31
Şekil 5.8. Kersetinin antinosiseptif etkisinde opioid sistemin rolü	32
Şekil 5.9. Aktivite kafesi sonuçları	33
Şekil 5.10. Kersetin ve tramadol kombine kullanımı sıcak plaka ve kuyruk ... daldırma test sonuçları	33

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin (5-Hidroksitriptamin)
5-HT ₂	: 5-Hidroksitriptamin tip 2
5-HT ₃	: 5-Hidroksitriptamin tip 3
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
ATP	: Adenozin 3'-trifosfat
Con-A	: Konkavalin A
COX	: Siklooksijenaz
ÇÖZ	: Çözücü
CRP	: C-Reaktif Protein
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DOP	: Delta Opioid Reseptörü
FMD	: Flow-Mediated Dilation (Akım Aracılı Dilatasyon)
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
H ₁ N ₁	: İnfluenza A
H ₃ N ₂	: İnfluenza A virüsünün alt tipi
HADYEK	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü)
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüsü -1
HTM	: High Threshold Mechanoreceptor (Yüksek Eşikli Mekanoreseptörler)
IASP	: International Association for the Study of Pain

(Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği)

IBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
IUPHAR	: International Union of Basic and Clinical Pharmacology (Uluslararası Farmakoloji Birliği)
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KO	: Ksantin Oksidaz
KOP	: Kappa Opiod Reseptörü
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
M.Ö	: Milattan Önce
MHCC97H	: İnsan hepatosellüler karsinoma hücreleri
MOP	: Mü Opioid Reseptörü
NLX	: Naloksan
NO	: Nitrik Oksit
NRM	: Nucleus Raphe Magnus (Çekirdek Raphe Magnus)
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OP1	: Delta Reseptörü (δ)
OP2	: Kappa Reseptörü (κ)
OP3	: Mü Reseptörü (μ)
ORT	: Ortalama
P	: Probability (Olasılık)
PAG	: Periaqueductal Gray (Periaquaduktal Gri Madde)

PGHS	: Prostaglandin endoperoxide-H synthase (Prostaglandin endoperoksit H sentaz=Siklooksigenaz)
PGHS-1	: Siklooksigenaz -1
PGHS-2	: Siklooksigenaz -2
PMN	: Polimodal Nosiseptörler
POMK	: Pro-opiyomelankortin
PRA	: Prazosin
RBL-2H3	: Histamin salgılayan hücre hattı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RVM	: Rostral Ventromedial Medulla
SEM	: Standard Error of Mean (Standart hata)
SF	: Serum Fizyolojik
SG	: Substantia Gelatinosa
SKOV-3	: Yumurtalık kanseri hücre hattı
SuHV-1	: Suid (alfa) herpes virüsü -1
T	: Transmisyon hücreleri
YOH	: Yohimbin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı vücudumuzun alarm sistemi olup nosiseptörler tarafından algılanmakta olan bir uyarıdır. Çeşitli reseptör sistemleri, nörotransmitterler, merkezi ve periferik sinir sistemi ağrı modülasyonunda yer almaktadır. Ağrı çeşitli patolojik süreçlerin bir habercisi olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalıkların teşhisi açısından istenilen bir uyarı olmakla birlikte bazı durumlarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen boyutlara ulaşabilmektedir. Ağrının tedavisi geçmişten günümüze oldukça hızlı bir gelişim göstermekle birlikte halen ilaç araştırmaları devam etmektedir. Geleneksel analjeziklerin istenmeyen yan etkileri ve tolerabilite güçlükleri nedeniyle bu ilaçların kullanımlarında zorluklar yaşanabilmektedir. Ağrı şikayeti olan hastaların birçoğu, bu analjeziklerin yan etkilerinden veya daha güçlü etkili analjezik ilaç kullanmak istemelerinden dolayı tamamlayıcı tıp da dahil olmak üzere farklı tedavi seçenekleri aramaktadırlar. Farklı tedavi seçeneklerinin başında tıbbi bitkiler gelmektedir. Uzun yıllardır halk arasında pekçok tıbbi bitkinin ağrı kesici etkilerinden dolayı kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde kullanılmakta olan analjezik ilaçların bazılarının geliştirilmesinde bitkilerden faydalandığı bilinmektedir. Bitkilerden elde edilip ilaç olarak kullanılan maddelerin başında flavonidler yer almaktadır. İlaç geliştirme aşamaları uzun ve zahmetli bir süreçtir. Bu nedenle tüm bitkiden elde edilen özütlerle çalışmak yerine izole edilen maddelerin etkilerini değerlendirmek yeni ilaç geliştirme çalışmaları açısından da büyük önem taşımaktadır. Pekçok tıbbi bitkinin içeriğinde yer aldığı bilinen kersetinin anti-kanser, anti-viral, antibakteriyel, antialerjik, antiinflamatuvar, antioksidan ve analjezik etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu tez çalışması kapsamında kersetinin analjezik etkisine aracılık eden mekanizmaları detaylı bir şekilde ortaya koymayı ve tramadol ile kersetinin kombine olarak kullanımlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, Latince ceza, intikam, işkence anlamını veren “Poena” sözcüğünden gelmektedir. 1996 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP), ağrıyı “gerçek ya da potansiyel doku hasarlarıyla ilişkili ya da bu tür hasarlarla ilgili olarak tarif edilen hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyim” olarak tanımlamıştır (Steeds, 2009). Fizyolojik açıdan ağrı bir duyu olarak değerlendirilmektedir. Bu duyu, özel reseptörleri aracılığıyla algılanır, omurilik yoluyla beyine iletilir ve beyinde işlenerek ona karşı yanıt oluşturulur (Ocak, 2014). Ağrı her zaman öznel bir duygu olarak nitelendirilmektedir. Bireysel farklılıklardan dolayı, ağrının tedavisi değerlendirmesi oldukça güçtür. Bireysel farklılıkların yanı sıra çevresel koşullar da ağrıya yanıt etkilemektedir (Anand ve Craig, 1996; Fidan, 2008; Coghill, 2010).

2.2. Ağrının Tarihçesi

Ağrının tarihsel sürecini incelediğimiz zaman insanlık tarihi kadar eski olduğunu görebiliriz. Ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye kadar birçok aşamadan geçmiştir. Çinliler tarafından, akupunkturun ağrı giderici özelliği M.Ö. 2600’lü yıllarda tanımlanmıştır. Daha sonra M.Ö. 2000’li yıllarda Asurlar ve Babiller, “*Papaver somniferum*” (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderici özelliğinden faydalanmışlardır. 1806 yılında Friderich Serturmer, opium alkaloidlerinden morfini izole etmiştir. 1973’de Pert ve Snyder tarafından, ilk kez opioid reseptörleri bulunmuştur.

Asurlar (M.Ö. 4000) ve Sümerler (M.Ö. 3500) döneminde söğüt ağacının (salisilat içerir) tıbbi özelliği olduğu biliniyordu. 1852’de German ve 1853’de Gerland tarafından asetilsalisilik asit (aspirin) sentezlenmiş ve Witthauer ve Wohlgemuth tarafından asetilsalisilik asitin ağrı ve romatik ateş üzerinde yararlı etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır (Hedner ve Everts, 1998; Norn vd., 2009). 1965’de Melzack ve Wall, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır. 1971 yılında ise J. Vane tarafından aspirinin etki mekanizması açıklanmıştır (Erdine, 2003; Mahdi, 2010).

2.3. Ağrı Teorileri

2.3.1. Özgünlük teorisi (Spesifite teorisi)

Bu teoriye göre her bir somatosensoriyel modalitenin, belirli bir uyarana duyarlı olan spesifik bir reseptör ve ilişkili duyuşal lifleri vardır. Başka bir deyişle, sıcaklık, dokunma, koku veya ağrı gibi her bir uyarana cevap veren ayrı bir reseptör vardır. Örneğin, portakal kokusu için, mango için farklı özgün lifler vardır (Ng, tarihsiz).

Descartes ilk kez 1644 yılında acıyı beyinde var olan bir algı olarak tanımlamıştır ve cildin uyarılması sonucu spesifik bir beyin merkezine direkt iletim sağlandığını düşünmekteydi. Descartesin ağrı modeli Galen'in algı modeline dayanmaktaydı ve bu model beyin ve sinirlerin tübüler yapıları arasında, bir duyu tarafından açılan kapının var olduğunu ileri sürmektedir (Ng, tarihsiz). Daha sonra 19. yy *spesifite teorisi* Schiff (1858) ve Von Frey (1894) tarafından geliştirilerek, ağrının, dokunmadan bağımsız olarak kendi başına özel bir duyum olduğunu belirtmiştir. Modern spesifikite teorisini geliştiren ise Max Von Frey olmuştur. Max Von Frey ciltte sıcak, soğuk, dokunma ve ağrı duyularını algılayan özel reseptörler olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmaların devam etmesi yeni bir teori olan, *Yoğunluk–Sumasyon Teorisi*'nin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Goldscheider (1998) tarafından ileri sürülen bu teori, “her uyarının yeterince güçlü olması halinde ağrı üretebileceğini ve uyarı yoğunluğu ile santral sumasyonun, ağrının önemli belirleyicileri olduğunu” öne sürmüştür (Carli, 2011).

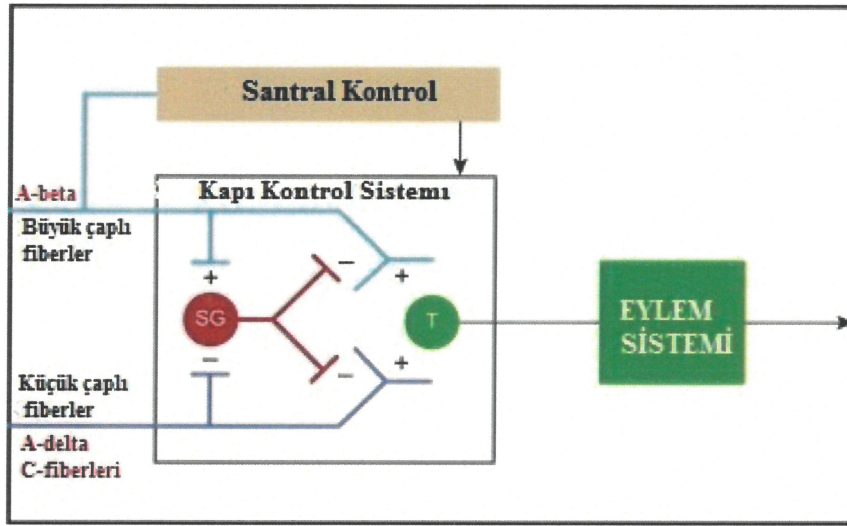
2.3.2. Pattern teorisi

Pattern teorisi, 20. yy ın ortalarında Sinclair (1955) ve Weddell (1955) tarafından ileri sürülmüştür (Carli, 2011). Ağrı sonucu oluşan sinir impulsları, ciltten algılandıktan sonra arka boynuz hücrelerinde toplanır ve bu toplanma ‘merkezi toplanma’ olarak adlandırılır. Arka boynuz hücrelerinde olan bu impuls birikimi belli bir düzeyi geçerse ağrı hissedilir (http-1; Helms ve Barone, 2008).

2.3.3. Kapı Kontrol teorisi

Kapı Kontrol teorisi, ilk kez 1965 yılında Melzack ve Wail tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar algılanmadan önce bir kontrol mekanizması ile kontrol edilmektedir. Vücudun periferinden gelen ağrı uyarıları A ve C lifleri ile gri cevherin laminalarından geçmektedir. Bu liflerin bir kısmı iletiyi 2. ve 3. laminalarda bulunan substantia gelatinosa (SG)’ya iletmektedir. İleti taşındığı lifin kalın (A beta) ya da ince (A delta ve C) olmasına bağlı olarak SG’yi aktive ya da inhibe eder. SG’nin aktive

ya da inhibe olması, ağrı hakkında bilginin beyne iletilmesinden sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini etkilemektedir. Kalın lifler aracılığıyla aktive olunmuş SG T hücrelerini inhibe ederek beyne iletimi engellemektedir ki bu “kapı”nın kapanması anlamına gelir. SG inhibe olunduğu zaman T hücrelerine inhibe edici etki edemediği için “kapı” açık kalır ve ince lifler aracılığıyla direk T hücrelerine iletilen bilgiler beyne aktarılır. Böylece “kapı”nın açık olması ağrı duyusunu algılamamız, kapalı olması algılamamamızla sonuçlanmaktadır. (Kantor,1980; Akerman, Arweström ve Post, 1988; Carli, 2011).



Şekil 2.1. Kapı Kontrol Teorisi. SG: Substantina gelatinosa, T: Transmisyon hücreleri (Braz vd., 2014)

2.4. Ağrının Sınıflandırılması

Farklı kaynaklarda ağrı zaman göre, yerine göre vb. farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Raj, ağrıyı 4 ana başlık altında sınıflandırmıştır (Raj, 2000).

Çizelge 2.1. Raj'a göre ağrının sınıflandırılması (Raj, 2000)

Nörofizyolojik mekanizma	Süreye bağlı	Etiyolojik	Bölgesel ağrı
Nosiseptif	Akut,	Kanser ağrısı,	Baş ağrısı,
Somatik	Kronik	Postherpetik nevralkji,	Yüz ağrısı,
Visseral		Orak hücre anemisine bağlı ağrı	Bel ağrısı,
Nöropatik (nonnosiseptif)		Artrit ağrısı	Pelvik ağrı
Psikojenik			

Ağrı tanımlanmasında daha çok karşımıza çıkan sınıflandırma aşağıda gösterilen sınıflandırmadır (Türkoğlu, 1993; Johnson, 2000).

1. Ağrı süresine göre,
2. Kaynaklandığı bölgeye göre,
3. Mekanizmasına göre,

2.4.1. Ağrı süresine göre sınıflandırma

2.4.1.1. Akut ağrı

Akut ağrının genel tanımı “cerrahi, travma ve akut hastalıkla ilişkili olumsuz kimyasal, termal veya mekanik uyaranlara verilen normal, tahmini fizyolojik yanıtıdır” (West vd., 1998; Carr ve Goudas, 1999). Yine de hastaların tutumları, inançları ve kişilikleri, akut ağrının anlık deneyimlerini kuvvetle etkilemektedir. Bu ağrı türü yaralanma ve travma ile ilişkili olup uyarı görevi yapıyor. Akut ağrı, doku hasarı

bölgesinde yer alan ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) aktivasyonundan kaynaklanır (Orr, Shank ve Black, 2017). Bu ağrı, ani olarak başlar ve ağrılı uyarandan 0,1 saniye sonra hissedilir. Akut ağrı yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrıdır. Bu iyileşme süresi 3-6 ay sürmektedir (Wuhrman ve Cooney, 2011; Orr, Shank ve Black, 2017). Ayrıca akut ağrı, otonom sinir sisteminin sempatik dalını aktive edebilir ve hipertansiyon, taşikardi, terletici, huzursuzluk, koruyucu davranış gibi yanıtlar oluşturabilir. Eğer akut ağrı yeterince giderilmezse, hiperkoagulabilite ve bağışıklık yetmezliğine neden olabilir ve bu da venöz tromboembolik hastalık ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir. Akut ağrı yetersiz bir şekilde kontrol edilirse hızla kronik ağrıya dönüşebileceği de düşünülmektedir (Carr ve Goudas, 1999; Wuhrman ve Cooney, 2011). Bu ağrının kronikleşmesinde genetik ve psikolojik tepkilerin de rolü var. Akut ağrı, bir hastalık veya sendrom değil, sadece bir semptomdur (Gonzales, Martelli ve Baker, 2000).

2.4.1.2. Kronik ağrı

Kronik ağrı, normal iyileşme süresinden sonra devam eden sürekli veya aralıklı ağrı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle ağrı, 3 ile 6 aydan fazla sürdüğü veya tekrarlandığı zaman kronik olarak kabul edilir (Treede vd., 2015; Orr, Shank ve Black, 2017). Kronik ağrı dünyada insanların yaklaşık %20'sini etkileyen, sık rastlanan bir durumdur (Treede vd., 2015).

Kronik ağrının sınıflandırılması;

1. *Kronik primer ağrı* – duygusal sıkıntı ve işlevsel bozuklukla ilgili ağrıdır. Kronik primer ağrıya kas-iskelet sistemi ağrıları, kronik pelvik ağrı, iritabl bağırsak sendromu ve fibromiyalji örnek olarak gösterilebilir.
2. *Kronik kanser ağrısı*- bu ağrı kanserin neden olduğu ağrıyı (metastazlar) ve kanser tedavisinin neden olduğu ağrıyı (kemoterapi, radyoterapi vs.) kapsar.
3. *Kronik cerrahi sonrası veya travma sonrası ağrı* - cerrahi bir işleminden/doku yaralanmasından sonra (yanıklar da dahil) gelişen ve ameliyattan/doku travmasından en az 3 ay sonra devam eden ağrı olarak tanımlanır.
4. *Kronik nöropatik ağrı* – somatosensoriyal sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığı nöropatik ağrıya neden olur. Bu tür ağrı, ağrılı bir uyarana karşı artan

yanıt (hiperaljezi) veya normalde ağrısız bir uyarana karşı ağrılı bir yanıt (allodini) olarak artan bir şekilde uyarılabilir.

5. *Kronik baş ağrısı veya orofasiyal ağrı*- semptomatik baş ağrılarının kronik formlarını içerir.
6. *Kronik viseral ağrı* – baş ve boyun bölgesinden veya göğüs, abdominal, pelvik boşluklardan kaynaklanan kalıcı veya tekrarlanan ağrıdır.
7. *Kronik kas – iskelet sistemi ağrısı* – kemiklerde, eklemlerde, tendonlarda ortaya çıkan kalıcı veya tekrarlanan ağrıdır (http-2; Treede vd., 2015).

2.4.2. Ağrının kaynaklandığı bölgeye göre sınıflandırılması

2.4.2.1. Somatik ağrı

İyi lokalize edilen ağrı olup zonklayan veya kramp ağrı olarak tanımlanmaktadır (Alan ve Kathleen, 2003). Bu ağrı yüzey dokularda ve derin dokularda bulunan nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu meydana gelir (World Health Organization, 2012). Buna dayanarak somatik ağrı, yüzeysel ve derin somatik ağrı olarak iki türe ayrılır.

2.4.2.1.1. Yüzeysel somatik ağrı

Yüzeysel somatik ağrı, deri, deri altı doku ve mukozadaki nosiseptif uyarılardan kaynaklanır. İyi lokalize edilen, keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde tanımlanır (Cousins, 1994; Butterworth, Mackey ve Wasnick, 2013).

2.4.2.1.2. Derin somatik ağrı

Derin somatik ağrı, kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. Yüzeysel somatik ağrının aksine, genellikle künt ağrı olarak karakterize edilir ve daha az lokalize olur. Bu ağrıda uyarıcının yoğunluğu ve süresi, lokalizasyon derecesini etkiler. Örneğin, dirsek eklemine kısa süreli küçük travma sonucu ağrı dirseğe lokalize olur, ancak şiddetli veya sürekli travma tüm kolda ağrıya neden olur (Cousins, 1994; Butterworth, Mackey ve Wasnick, 2013).

2.4.2.2. Visseral ağrı

Visseral ağrı, iç organların (visseral organlar) iltihaplanması, şişmesi veya iskemik hale gelmesi sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Viseral ağrı, mide, barsak, pankreas, kalp, böbrek, idrar kesesi ve genital organlar dahil olmak üzere tüm iç organlardan kaynaklanabilir. Ayrıca visseral ağrı, inflamatuvar barsak hastalığı,

pankreatit, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve fonksiyonel dispepsi gibi birçok hastalığın ayırt edilmesinde önemli rol oynar. Visseral ağrını diğer dokulardan kaynaklanan ağrılardan ayıran kendine özgü özellikleri var (Karas, Danneman ve Cadillac, 2008; Tao, Traub ve Cao, 2019)

Cervero ve Laird'e göre visseral ağrının klinik özellikleri aşağıdakilerdir;

1. Tüm organlardan kaynaklanmaz.
2. Her zaman doku hasarına bağlı değil.
3. Yaygın ve kötü lokalizedir.
4. Diğer bölgelere ait olabilir.
5. Motor ve otonom reflekslerin eşliğinde olur.

2.4.3. Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması

2.4.3.1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptif ağrı doku hasarı veya potansiyel olarak dokuya zarar veren uyaranların (aşırı sıcaklık, basınç, kimyasallar vs.) nöral yollardaki ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) uarması sonucu ortaya çıkar. Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı duyusu, ağrı iletilici lifler ile omuriliğe taşınır ve oradan talamusa iletilir. Talamustan duyuşal serebral kortekse gönderilen sinyaller ağrı olarak algılanır (Nicholson, 2006).

Nosiseptif ağrı keskin, keskin olmayan, iğneleyici veya şok benzeri olabilir. Keskin ağrı, genellikle miyelinli Aδ liflerinin aktivasyonu sonucu, keskin olmayan ağrı ise miyelinsiz C liflerinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Genel olarak nosiseptif aktivasyon, koruyucu bir refleks olan geri çekilme refleksini başlatır ve bu bize gelecekte hangi tehlikeli uyarıcıdan kaçınmamız gerektiğini öğretir. Başka sözle ifade edecek olursak bir alarm görevi yaptığı söylenebilir (Thai ve Fainsinger, 2011; Prescott ve Ratté, 2017).

Nosiseptif ağrıya, somatik ağrıyı (cilt, kas, yumuşak doku ve kemik ağrısı) ve visseral ağrıyı (diyafragma ağrısı, omuz ağrısı) örnek göstere biliriz. (Abrams, 2007; Gürel, 2009).

2.4.3.2. Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) tarafından somatosensoriyel sistem lezyonunun veya hastalığının sonucunda ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaktadır (Colloca vd., 2017; Murnion, 2018). Somatosensoriyel sistem bir duyu sistemi olup ciltte, kaslarda, eklemlerde ve bağ dokuda ortaya çıkıyor. Bu sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, hareket ve titreşim gibi duyuşal sinyalleri algılayarak omuriliğe ileten termoreseptörleri, mekanoreseptörleri, fotoreseptörleri, kemoreseptörleri ve nosiseptörleri içerir. Omuriliğe iletilen duyuşal işlemlerin çoğu daha sonra serebral kortekste yer alan talamik çekirdeğe yönlendirilir. Somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonları veya hastalıkları, duyuşal sinyallerin omuriliğe ve beyine değişmiş ve düzensiz iletilmesine neden olabilir ve bu durum nöropatik ağrının oluşmasıyla sonuçlanır. Nöropatik ağrı periferik ve santral olarak sınıflandırılır. Diyabetik polinöropati, herpetik nevralji, trigeminal nevralji, cüzam, amputasyon, HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) enfeksiyonu ve periferik doku hasarı nöropatik ağrıya örnektir (Aydın, 2002; Colloca vd., 2017; Shi, Wang ve Cui, 2018).

2.4.3.3. Deafferantasyon ağrı

Deafferantasyon ağrı, periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal bilgi iletiminin merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan patolojik ağrıdır. Özellikle ağrı, kaşıntı ve titreşim gibi somatosensoryal bilgileri ileten spino-talamik sistemin tahrip olması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Deafferantasyon ağrıya örnek olarak, talamik ağrıları, brakial pleksus avülsiyonu ve uzuv amputasyonu sonucu ortaya çıkan ağrıları (fantom ağrıları) gösterebiliriz (Sumitani vd., 2008; Hanakawa, 2012; Haines, Mihailoff ve Yeziarski, 2018).

2.4.3.4. Psikojenik ağrı

Psikojenik ağrı, psikolojik faktörlerle ilişkili bir ağrı bozukluğudur (Nejad ve Alpay, 2010; Chhabria, 2015). Bazı zihinsel veya duygusal problemler bu ağrıya neden olur ve bu problemler sonucu psikojenik ağrı artar veya uzar. Psikojenik ağrı bozukluğu olan bir kişi, semptomlarına uymayan ağrılardan şikayet edebilir (Chhabria, 2015). Organik bir hastalık olmadığı durumlarda duygusal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan ağrı olarak da tanımlanmaktadır (Pillay ve Laloo, 1989).

2.5. Ağrının Algılanması

Nosisepsiyon, ağrı reseptörlerinin zararlı uyarılarla uyarılmasıyla başlayan, bu uyarıların merkezi sinir sistemine iletilmesiyle devam eden ve merkezi sinir sisteminin bu ağrıyı algılayarak ona tepki vermesiyle sonuçlanan bir süreçtir. Bu süreç transduksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört aşamadan oluşuyor.

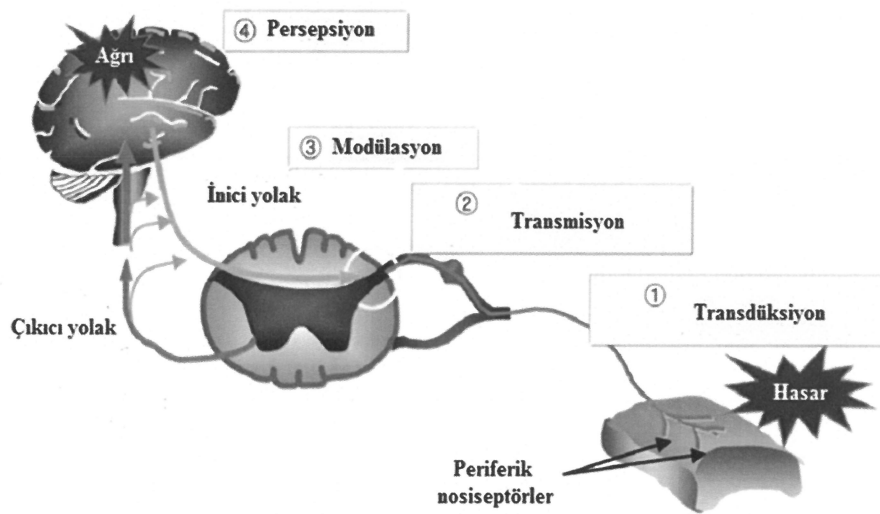
Transdüksiyon, zararlı uyarıcıların etkileriyle dokularda uyarıcı kimyasal olayların oluşması aşamasıdır. Bu kimyasal olaylar sonucunda, hidrojen iyonları (protonlar), 5-hidroksitriptamin (5-HT), sitokinler, bradikinin, histamin, prostaglandinler, lökotrienler gibi mediyatörler ortaya çıkıyor. Bu mediyatörler nosiseptörlerin aktivasyonunu gerçekleştirir. Nosiseptörler, deri, kas, iskelet yapıları ve iç organların dokularında bulunan ağrı reseptörleridir. Bu reseptörlerin, mekanik deformasyona cevap veren, Yüksek Eşikli Mekanoreseptörler (High-Threshold Mechanoreceptors-HTM) ve çeşitli dokuya zarar veren girdilere cevap veren Polimodal Nosiseptörler (PMN) olarak bilinen iki tipi vardır. Bu reseptörler mediyatörlerin uyarılarını elektriksel iletiye dönüştürüyorlar.

Transmisyon, transduksiyon aşaması sonucunda nosiseptörlerde oluşan elektriksel iletilerin nöronlar aracılığıyla merkezi sinir sistemine aktarılma aşamasıdır. Reseptörleri uyaran bilgiyi merkezi sinir sistemine ileten nöronlar, nosiseptif afferent nöronlardır, bu nöronlar dorsal boynuz yoluyla omurilik boyunca uzanır. Duyusal bilgileri omuriliğe, taşıyan üç esas primer afferent nöron türü vardır. Bu primer afferent sinir lifleri, dorsal kök ganglionunda veya trigeminal ganglionda olan hücre gövdelerine sahiptir ve omuriliğin dorsal boynuzu içinde sonlanmaktadır. Bu primer afferent nöronlar kendi aralarında çaplarına, miyelinli olup olmamalarına ve hızlarına göre A, B ve C olarak sınıflandırılır. A nöronları da kendi aralarında her biri farklı özelliklere sahip A α , A β , A γ ve A δ alt gruplarına ayrılıyor (Yam vd., 2018). Bunlardan, A δ lifleri, tipik olarak bir kesim, bir elektrik çarpması veya fiziksel bir darbe ile uyarılan “hızlı ağrı” veya “ilk ağrı” olarak adlandırılan keskin ve iyi tanımlanmış ağrıları iletir. A liflerinden iletim çok hızlıdır bu nedenle vücudun refleksleri ağrı uyarıcısından daha hızlı tepki verebilir. Bu durumda kişi ağrıyı algılamadan önce bile etkilenen vücut kısmını geri çekebilir. Bu ilk ağrıdan sonra, daha küçük olan C lifleri “ikinci ağrı” olarak bilinen donuk yanma veya ağrı duyularını iletir. C lifleri ağrıyı A liflerinden daha yavaş iletir, çünkü A lifleri

miyelinli ve büyük çaplıdırlar, C lifleri ise miyelinsiz ve küçük çaplıdırlar. (Helms ve Barone, 2008; Steeds, 2009).

Modülasyon, insan sinir sisteminin nosiseptif sinyallerin yoğunluğunu değiştirdiği ve ağrı deneyimini azalttığı bir süreçtir. Beyin sapının Periaqueductal Gri Madde (PAG) ve Çekirdek Raphe Magnus (NRM) bölgeleri modülasyonda önemli rol oynar. PAG orta beyinin içinde yer alan bir bölgedir ve modülasyon süreci bu bölgede başlar. PAG (anti-nosiseptör) nöronları, NRM'deki hücreleri uyarır ve bu uyarı, dorsal boynuz hücreleri tarafından ağrı iletimini engellemek için omuriliğe yansıtılır. Genel olarak beyin sapı nöronları, nosiseptif aktarımı sırt boynuzu hücrelerinde doğrudan etki, uyarıcı dorsal boynuz nöronlarının inhibisyonu, inhibitör nöronların uyarılması gibi üç farklı yolla kontrol edebilir. Böylece, PAG'ın elektrik stimülasyonu derin analjezi ile sonuçlanır (Conti vd., 2003; Steeds, 2009).

Persepsiyon, zararlı bir olayın bilinçli bir kişi tarafından beynin belirli alanlarında acı olarak algılandığı süreçtir. Beyinde ağrının algılandığı tek bir yer yoktur. Somatosensoriyel korteks ağrı yerini bulmaya ve yorumlamaya yardımcı olur. Uyarılma, motivasyon ve duygular, retiküler aktive edici ve limbik sistemler tarafından kontrol edilir (Hansen ve Streltzer, 2005; Briggs, 2010; Venugopal ve Swamy, tarihsiz).



Şekil 2.2. Ağrının duyuşal yolu (Minn ve Kim, 2008)

2.6. Ağrının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Ağrı tedavisinde uzun yıllardan beri birçok ilaç kullanılmaktadır. Ağrı tedavisinde kullanılan bu ilaçları aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz.

1. Opioid ilaçlar
2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ).
3. Antikonvülzan ilaçlar
4. Antidepresan ilaçlar

2.6.1. Opioid ilaçlar

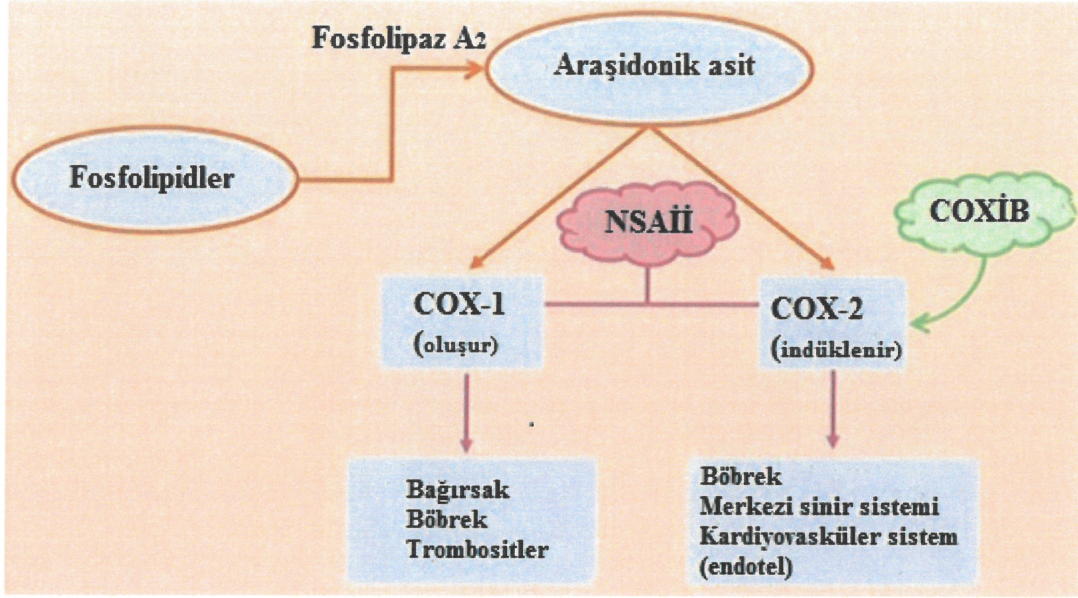
Opioid ilaçlar opioid sözü hintçe bir kelime olan opium (yani afyon) sözünden köken almaktadır ve anlamı *afyon benzeri* demektir. Afyon, haşhaş bitkisinin (*Papaver somniferum*), *latikifers* olarak isimlendirilen özel salgı hücrelerinde salgılanır ve bitkinin olgunlaşmamış meyve kapsülünün çizilmesi ile ortaya çıkan süte benzer sıvının katılaşması sonucu elde edilen bir maddedir. Afyon, narkotik analjezik olarak bilinen kodein ve morfin kaynağıdır (Weid, Ziegler ve Kutchan, 2004; Dasgupta, 2019). Afyon haşhaş türleri (*Papaver somniferum*) 80'den fazla önemli alkaloid içeren Gelincikgiller (*Papaveraceae*) familyasına aittir.

Analjezik etkileri nedeniyle uzun yıllardır kullanılmakta olan opioid analjezikler orta ve şiddetli ağrının giderilmesi ve tedavisi için en çok kullanılan farmakolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Bu farmakolojik sınıfta bulunan ajanlar merkezi sinir sisteminin içinde ve dışında olan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler (Terrie, 2011). Bu reseptörlerin hepsi G-protein-bağlı reseptörlerdir. Opioid reseptörler tipine göre mü (μ), delta (δ) ve kappa (κ) olarak sınıflandırılır (Pathan ve Williams, 2012; Stein, 2013; Schiller ve Mechanic, 2018). Opioid reseptörler 1996 yılında Uluslararası Farmakoloji Birliği (IUPHAR) tarafından OP1 (δ reseptörü), OP2 (κ reseptörü) ve OP3'ü (μ reseptörü) olarak adlandırıldı. Daha sonra 2000 yılında DOP (δ opioid reseptör), KOP (κ opioid reseptör), MOP (μ opioid reseptör) olarak adlandırıldı (Pathan ve Williams, 2012). Opioid reseptörlerin keşfedilmesinin ardından beyin ekstraktlarında endojen ligandlar (veya endojen opioid peptid) keşfedildi. Bu endojen ligandlar pro-enkefalin den türeyen enkefalinler (δ reseptöründe agonist), pro-opiomelankortin (POMK) den türeyen β -endorfin (μ reseptöründe agonist) ve pro-dinorfinden türeyen dinorfin A ve dinorfin B (κ reseptöründe agonistlerdir) olarak sayılabilir (Pathan ve Williams, 2012). Endojen opioid peptidler ve opioid reseptörler antinosisepsiyon modülasyonunda kritik

öneme sahiptir. Opioidler presinaptik ve postsinaptik etki gösterirler. Presinaptik etki, opioidler nosiseptif afferent sinir liflerini üzerinde bulunan kalsiyum kanallarını bloke eder ve nörotransmitterlerin salıverilmesini engeller. Postsinaptik etki ise hücre membranında bulunan potasyum kanallarının açılması ile hiperpolarizasyona (inhibisyon) neden olur (Jamison ve Mao, 2015).

2.6.2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kısaca olarak antiinflamatuvar analjezikler olarak da isimlendirilirler. Analjezik etkileri antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklere göre zayıftır. Bu gruptan olan ilaçların hepsinde analjezik etkilerinin yanı sıra antipiretik etkileride bulunmaktadır. NSAİİ'lerin çoğu hem analjezik, hem antipiretik hem de antiinflamatuvar etki göstermelerinin başlıca mekanizmaları siklooksigenaz (COX) enzimlerini inhibe etmeleridir (Rao, Kabir ve Mohamed, 2010; Al-Shidhani, Al-Rawahi ve Al-Rawahi, 2015). Prostaglandin endoperoksit H sentaz (PGHS) olarak da bilinen siklooksigenaz (COX) enziminin iki izoformu var. Bunlar PGHS-1 veya COX-1 ve PGHS-2 veya COX-2 olarak gösterilir. Siklooksigenaz (COX-1 ve COX-2) zara bağlı glikoproteindir ve araşidonik asitten oluşur. COX-1 genellikle deride eksprese olunur. COX-2 ise böbrek, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem-endotelde eksprese edilir ve inflamatuvar uyarılara yanıt olarak indüklenir (Lenardão vd., 2016). Siklooksigenaz inhibisyonu sonucu prostaglandinler ve diğer eikosanoid sentezinin inhibisyonu ağrı, ateş ve inflamasyonu hafifletir (Osafo vd., 2017; Wongrakpanich vd., 2018). Kronik ağrı tedavisi için iyi bir seçenek olsa da yan etkilerinden (gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer) dolayı sınırlandırılmıştır (Al-Shidhani, Al-Rawahi ve Al-Rawahi, 2015; Ho vd., 2018).



Şekil 2.3. İnflamatuvar uyaranlara cevap olarak siklooksigenazlar. COX: Siklooksigenaz, COXİB; siklooksigenaz-2 inhibitörleri (Lenardão vd., 2016)

2.6.3. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar, ilk kez epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlayan bu ilaçlar 1960 yılından beri ağrı yönetiminde kullanılmaya başladı. Antikonvülzanların akut ağrı tedavisinde etkili olmasını gösteren araştırma yok. Ancak bu ilaçlar nöropatik ağrı (trigeminal nevralji, diyabetin ağrılı komplikasyonları) tedavisinde etkilidir (Wiffen vd., 2005). Nöropatik ağrı tedavisinde antiepileptiklerin kullanımı giderek artıyor. Antiepileptikler farklı mekanizmalarla etki gösterirler. Bu ilaçlar merkezi sinir sisteminde bulunan hipereksitabilite seviyyesini azaltmak için üç mekanizma ile çalışırlar;

- 1) Voltaja bağlı olan iyon kanallarının bloklanması,
- 2) İnhibitör γ - aminobütirik asit (GABA) iletiminin güçlendirilmesi,
- 3) Uyarıcı glutamaterjik nörotransmisyonun inhibisyonu (Blackburn-Munro ve Erichsen, 2005; Söderpalm, 2002).

2.6.4. Antidepresanlar

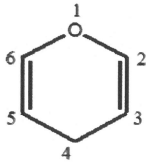
Antidepresanlar, nöropatik ağrıyı inhibe ederler. Periferik veya merkezi sinir sisteminin lezyonu veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrıya nöropatik ağrı denilir. Birinci basamak farmakolojik tedavide nöropatik ağrıyı hafifletmek için seçilen ilk antidepresanlar trisiklik antidepresanlardır (Vranken, 2009). Uzun yıllardır trisiklik

antidepresanlar kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlar supraspinal ve spinal seviyelerde sinaptik yarıktaki norepinefrin ve serotonin (5-HT) miktarını artırarak inhibe edici yolları azaltmakla etki ederler (Sindrup vd., 2005; Dharmshaktu, Tayal ve Kalra, 2012). İn vitro olarak yapılan deneylerde trisiklik antidepresanların aynı zamanda sodyum kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir (Wang, Russell ve Wang, 2004).

2.7. Flavonoidler

Flavonoidler doğada bitkilerden elde edilen ürünler olup, özellikle meyve, sebze, çay, kakao ve şarap gibi bitkisel yiyecek ve içeceklerde bol miktarda bulunmaktadır. İsimleri, sarı renkte olmalarından dolayı, latince “flavus, flavum” – “sarı” anlamı veren kelimelerden türemiştir. Bu bileşenler, bitkilerde çeşitli biyolojik aktivitelerde rol alırlar. Flavonoidler bitkileri biyotik ve abiyotik streslerden korumada ve aynı zamanda donma sertliğine karşı, kuraklığa karşı dirençe sahip olmasında ve iklim değişkenliğinde bitkilerin yaşamasında, önemli rol almaktadır (Takahashi ve Ohnishi, 2004; Samanta, Das ve Das, 2011).

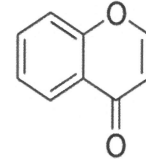
Yapılarında birden fazla fenol grubu olduğundan dolayı polifenolik bileşikler olarak bilinen flavonoidler azotsuz heterosiklik bileşiklerdir. Bu doğal bileşikler benzo γ -pironun veya kromonun türevleridir. Flavonoidlerin esasını üç karbonlu bir ünite ile bağlanmış iki fenolik halkadan oluşan ($C_6-C_3-C_6$) fenilkromon (2-fenil benzopiron, difenol propan) iskeleti oluşturur (Castellano ve ark., 2013).



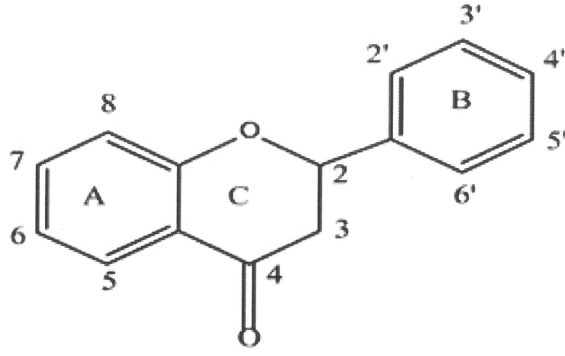
Piron



γ -piron



kromon(benzopiron)



Fenilkromon (2-benzopiron, flavon, difenolpropan)

Şekil 2.4. Flavonoidlerin molekül yapısı (Eid vd., 2017)

Flavonoidler faydalı etkilerinden dolayı farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda kullanılan vazgeçilmez doğal bileşiklerdir. Bu bileşenlerin vazgeçilmez olmalarının nedeni temel hücrel enzim fonksiyonlarını modüle etmelerinin yanı sıra antioksidan, antienflamatuar, anti-mutajenik ve anti-kanserojen özelliklere sahip olmalarıdır. Ayrıca, örneğin, ksantin oksidaz (KO), siklo-oksijenaz (COX), lipoksijenaz ve fosfoinositid 3-kinaz gibi çeşitli enzimler için güçlü inhibitörler, olduğu bilinmektedir (Panche, Diwan ve Chandra, 2016).

2.7.1. Flavonoidlerin sınıflandırılması.

Flavonoidler biogenetik kökeni ile bağlı olan struktur özelliklerine göre aşağıdaki gruplara ayrılır.

- Euflavonoidler (C-2 konumunda fenil radikalı olan flavonoidler)
- İzoflavonoidler (C-3 konumunda fenil radikalı olan flavonoidler)
- Neoflavonoidler (4-fenilkromon türevleridir)
- Biflavonoidler [(C₆-C₃-C₆)₂ formülü olan flavonoidler]

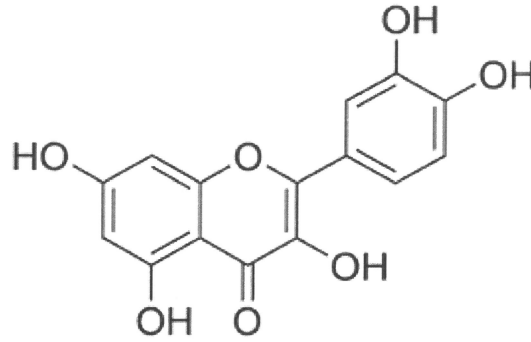
Euflavonoidler, iskelet yapılarında bulunan farklılıktan dolayı, Flavonlar, Flavanonlar, Flavonoller, Flavanonoller, Kalkonlar, Antosiyaninler, Flavanlar olarak 7 alt gruba ayrılmaktadır.

Flavonoller, 3-hidroksiflavon omurgasına sahip olan bir flavonoid sınıfıdır (IUPAC adı: 3-hidroksi-2-fenilkromen-4-on). Gıdalarda yaygın olarak bulunan flavonoid alt sınıfı olan flavonoller soğan (en fazla 1,2 g/kg taze ağırlık), pırasa, kıvırcık lahana,

brokoli ve yaban mersini gibi bitkilerde bulunuyor. Ayrıca araştırmalar kırmızı şarap ve ayda 45 mg'a kadar flavonol olduğunu gösteriyor. Sarı renkli maddeler olan flavonollar doğada glikolize edilmiş şekilde bulunmaktadır (Di Matteo vd., 2007). Flavonollara rnek olarak fisetin, kersetin, kaempferol ve mirisetini göstere biliriz (Esselen ve Barth, 2014). zerinde en çok çalışmalar yapılan ana temsilcileri kersetin ve kaempferol'dr (Di Matteo vd., 2007; Esselen ve Barth, 2014).

2.7.2. Kersetin

Kersetin ismi ilk kez, 1857 yılından kullanılmaya başlanmıştır. IUPAC'a göre isimlendirilmesi 3, 3', 4', 5, 7-pentahidroksiflvanon'dur (veya eř anlamlısı 3, 3', 4', 5, 7-pentahidroksi-2-fenilkromen- 4-on). Sarı iğne kristali şeklinde olan kersetin şeker içermeyen bir aglikondur. Tamamen soğuk suda çözünmez, sıcak suda zayıf çözünür, ancak alkol ve lipidlerde yüksek miktarda znr. Kersetin glikozid, genellikle 3 konumunda olan OH gruplarından birinin yerine bir glikozil grubunun, glikoz, rhamnoz veya rutin gibi bir şeker bağlanmasıyla oluşturulur (Li vd., 2019).



şekil 2.5. Kersetinin kimyasal formülü (Chedea vd., 2012)

Kersetin flavonollar içerisinde üzerinde en çok araştırma yapılan bir maddedir. Kersetin, elma, bal, karabuğday ahududu, soğan, kırmızı üzüm, kiraz, turunçgiller ve yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunur. Bunlar arasında kersetin miktarı en yüksek olan soğandır (Bathaie ve Tamanoi, 2015; Ay vd., 2016). Aynı zamanda iecklerden çay, kakao, kırmızı şaraptada bulunuyor (Gwaltney-Brant, 2016).

2.7.2.1. Kersetinin farmakolojik etkileri

Diyet polifenolik bileşiği olarak bilinen kersetinin sağlık üzerinde potansiyel olarak faydalı etkileri vardır. Araştırmaların çoğunda kersetinin kardiyovasküler hastalık, kanser ve nörodejeneratif hastalık da dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde terapötik potansiyele sahip olduğu gösterilmektedir (Thangasamy, Sittadjody ve Burd, 2009; Ay vd., 2016).

2.7.2.1.1. Antiinflamatuvar etki

Kersetin üzerinde yapılan çalışmalarda onun güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip uzun süreli bir antiinflamatuvar madde olduğu bildirilmiştir (Read, 1995; Li vd., 2016). Araştırmalar hayvan ve insan modellerinin farklı hücre tiplerinde kersetinin anti-inflamatuvar potansiyele sahip olduğunu gösteriyor (Ghosh, 1999; Penissi, Rudolph ve Piezzi, 2003; Kempuraj vd., 2005; Geraets vd., 2007; Chirumbolo, 2010; Lee vd., 2010; Schnekenburger ve Diederich, 2015; Ay vd., 2016). Xiao vd., tarafından yapılan çalışmada kersetinin siklooksigenaz-2 (COX-2)'i inhibe etmesi sonucu bu etki gözlemlenmiştir (Xiao vd., 2011). Yapılan bir diğer çalışmada kersetinin COX-2' nin yanı sıra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve C- reaktif protein (CRP) inhibisyonu aracılığıyla da antiinflamatuvar etki gösterdiği görülmüştür. (García-Mediavilla vd., 2007). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarla kersetin (80 mg eşdeğer doz) hem akut hem de kronik enflamasyonu inhibe ettiği in vivo olarak ispatlanmıştır (David, Arulmoli ve Parasuraman, 2016).

2.7.2.1.2. Antioksidan etki

Bir çok araştırmalar sonucunda, kersetinin antioksidan etki gösterdiği ortaya çıkmıştır (Formica ve Regelson, 1995; Inal ve Kahraman, 2000; Thangasamy, Sittadjody ve Burd, 2009; Zhang vd., 2011; Schnekenburger ve Diederich, 2015; Ay vd., 2016; Zheng vd., 2017). Kersetin'in antioksidan etkisinin, aşağıdaki 2 özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir;

1. Serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini (ROS) (süperoksit anyonu, hidroksil radikali) temizleme.
2. Metal iyonları ile kompleksler oluşturma özelliği.

Kersetin, bu iki özelliği sayesinde, metallerin oksijen veren ROS ile oksidasyonunun önleyerek, (Haber Weiss ve Fenton reaksiyonları) antioksidant etki

göstermektedir. Sahip olduğu bu iki özellik, lipid peroksidasyon reaksiyonlarının kersetin tarafından inhibe edilmesini de açıklamaktadır (Schmalhausen vd., 2007). Afanas'ev vd., tarafından yapılan çalışmada kersetinin demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu inhibisyon kersetinin demir iyonlarıyla kompleks oluşturarak bu iyonları inert hale dönüştürmesi sonucu lipid peroksidasyonunu başlatılmasını engellemesiyle açıklanılmaktadır (Afanas'ev vd., 1989). Kersetinle yapılan bir diğer çalışma, kersetinin THP-1 akut monositik lösemi hücrelerinde, reaktif oksijen gruplarının (ROS) ve nitrik oksidin (NO) üretimine etki ederek antioksidan etki gösterdiği görülmüştür. Kersetinin yanı sıra aynı çalışmada kurkumin de kullanılarak bu iki maddenin antioksidan etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kersetinin kurkumine kıyasla daha etkili antioksidan özelliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Zhang vd., 2011).

2.7.2.1.3. Antiviral etki

Kersetinle yapılan çalışmalar onun anti-viral etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Örneğin kersetin *Herpes Simpleks Virüsü 1* (HSV-1) ve *Suid (alfa) herpes virüsü 1* (SuHV-1 veya psödorabil virüsü) verimini düşürdüğü ve aynı zamanda kersetin cAMP'nin hücre içi seviyesini yükselttiği gözlemlenmiştir (Mucsi ve Pragai, 1985). Uchide ve Toyoda tarafından, kersetinin hastaları influenza A (H₁N₁) virüs enfeksiyonuna karşı koruyabileceği bulunmuştur (Uchide ve Toyoda, 2011). Wu vd., yaptığı çalışmayla, kersetinin H₁N₁ ve H₃N₂ dahil olmak üzere farklı grip virüsü suşlarına karşı antiviral aktivite gösterdiğini tespit etmiştir (Wu vd., 2016).

2.7.2.1.4. Antialerjik etki

Kersetin üzerinde yapılan bir çok çalışmalarda onun antialerjik etkisinin olduğu açıklanmıştır. 1977'da Fewtrell ve Gomperts tarafından antijen duyarlılaştırılmış mast hücrelerinden histamin salgılanması üzerindeki etkisi incelenmiştir. Mikromolar konsantrasyonlarda kersetin, antijen, konkavalin A (Con-A) ve ATP'nin aracılık ettiği histamin salgılanması üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Fewtrell ve Gomperts, 1977). Sato vd., tarafından yapılan başka bir çalışmada soğandan elde edilmiş kersetin 4'-glukozitin antialerjik etkisi sıçan mast hücreleri (RBL-2H3 hücreleri) üzerinde denenmiştir ve çalışma sonucunda kersetin 4'-glukozitin tip 1 alerjinin iyi bir inhibitörü olduğu sonucuna varılmıştır (Sato vd., 2015).

2.7.2.1.5. Antikanser etki

Yapılan bir çok çalışmada kersetinin antikanser etkisinin olduğu da bilinmektedir. Kersetin, tümör hücrelerinin büyümesini inhibe edebildiği, kanser metastazını önlediği ve tümör hücresi apoptozunu veya döngü içerisinde belirli bir aşamada hücre döngüsü durmasını tetikleyerek kanser hücresi proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Çeşitli konsantrasyonlarda kersetin, meme, kolorektal, mide, baş ve boyun, akciğer, yumurtalık, melanom ve lösemi dahil olmak üzere çeşitli kanser hücre hatlarında tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir. Ren vd., tarafından kersetin üzerinde yapılan çalışmada insan yumurtalık kanseri SKOV-3 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve hücre çoğalmasını baskıladığı sonucuna varılmıştır (Ren vd., 2015; Hashemzaei vd., 2017). Yapılan başka bir çalışmada kersetin nanopartikülün karaciğer kanseri büyümesini inhibe etmesindeki rolünü doğrulamak için, in vivo olarak bir MHCC97H xenograft fare modeli kullanılarak kersetin nanopartikülün tümörijenite üzerindeki etkileri araştırılmış ve kersetin nanopartikülleriyle 35 gün uygulandıktan sonra, tümör hacimleri ve tümör ağırlıklarının önemli ölçüde bastırıldığını gözlemlemişler. Bu sonuçlar, kersetin nanopartikülünün, ksenograft edilmiş insan karaciğer kanseri hücresi büyümesini ve proliferasyonunu, belirgin olumsuz etkiler olmadan baskılayabileceğini desteklemektedir (Ren vd., 2017).

2.7.2.1.6. Antibakteriyel etki

Araştırmalar aynı zamanda kersetinin antibakteriyel etkisinin var olduğunu da göstermektedir. Yapılan çalışmalardan bir tanesinde kersetinin yüksek konsantrasyonlarda, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi farklı mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkisinin olduğu gözlemlenmiştir (Gatto vd., 2002). Wu vd., tarafından yapılan başka bir çalışmada flavonoidlerin *Escherichia coli*'ye karşı inhibe edici aktiviteleri araştırılmış ve bu araştırma sonucunda kersetinin de en iyi inhibitör etki göstererek *E. coli*'nin büyümesini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (Wu vd., 2013).

2.7.2.1.7. Kardiyak ve antihipertansif etki

Kersetinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkisinin olduğu da bilinmektedir. Lekakis vd., tarafından koroner kalp hastalığı (KKH) olan otuz erkekte yapılan bir çalışmada kersetin bakımından zengin kırmızı üzüm polifenol ekstresinin hastalar tarafından alımı, bu kişilerde majör arterlerin akım aracılı dilatasyonunda (FMD) artışa neden olmuştur ki, bu da endotel sağlığının önemli bir göstergesidir

(Lekakis vd., 2005). Diğer yandan kersetin, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, endotel sağılığına iyi yönde etki etmektedir. Bunlara ek olarak kersetin, KKH'a karşı korur ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) neden olduğı ölüm riskini azaltır (David, Arulmoli ve Parasuraman, 2016). Edwards vd., tarafından, kersetin takviyesinin, hipertansif insanlarda kan basıncını düşürdüğü hipotezi test edilmiştir. Bu araştırma sonucunda evre 1 hipertansiyonlu erkek ve kadınlarda sistolik, diyastolik ve arter basıncılarında azalma gözlemlenmiştir. Bu araştırma bize kersetinin aynı zamanda antihipertansif etkisinin olduğunu göstermektedir (Edwards vd., 2007).

2.7.2.2. Yapılan çalışmalar

Yapılan bazı çalışmalarda kersetinin analjezik etki gösterebildiğı sonucuna varılmıştır. Kersetinin analjezik etkisi ilk kez 1979 yılında Rylski, Duriasz-Rowińska ve Rewerski tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada sıcak plaka testi kullanılarak gösterilmiştir (Rylski, Duriasz-Rowińska ve Rewerski, 1979). Bu çalışma sonucunda kersetinin analjezik etkiye sahip olduğı bulunmuştur. Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda kıvrınma testi kullanılarak kersetinin analjezik etki gösterdiği doğrulanmıştır (Filho vd., 1996; Anjaneyulu ve Chopra, 2004). Filho vd., kersetinin antinosisseptif etkisi, farelerde farklı kimyasal (Asetik asit, Kapsaisin, Glutamat, Formalin) ve termal nosisepsiyon modellerinde değerlendirilerek, kersetinin doza bağı antinosisseptif etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Filho vd., 2008).

Kersetinin etki mekanizmasının belirlenmesi için de farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kersetinin antinosisseptif etkisinin $\alpha 2$ adrenoreseptörler ve postsinaptik D2-dopamin reseptörler aracılı, adrenerjik yolların modülasyonu ile gerçekleştiğı görülmüştür (Naidu, Singh ve Kulkarni, 2003; Kaur, Singh ve Chopra, 2005). Lee vd., bu etkinin 5-HT3 reseptör aracılığıyla da gerçekleştiğini belirtmiştir (Lee vd., 2005).

2.8. Kersetinin Toksisitesi

Günlük diyetimizde meyve ve sebzelerde bulunan bir kimyasal olan kersetinin toksik etkisi farklı çalışmlarla araştırılmıştır. Sullivan ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, kersetin için nispeten düşük bir oral LD50 değeri göstermiş olsa da (160 mg kersetin/kg), uygulanan kersetin ürününün sağığı belirtilmemiştir (Sullivan, Follis ve Hilgartner, 1951). Daha sonra yapılan uzun vadeli hayvan toksisitesi çalışmaları, kersetinin, yukarıda bahsedilen seviyelerden daha yüksek uygulanan oral dozlarda bile

tolere edilebildiğini göstermiştir. Ayrıca, tavşanlara 100-150 mg/kg dozlarda intravenöz olarak kersetin uygulaması ile yapılan bir çalışmada da kersetin uygulanan hayvanlarda herhangi bir toksisite belirtisine rastlanmamıştır (Ambrose, Robbins ve Deeds, 1952). Kersetin toksisitesi ile ilgili yapıla bir diğer çalışma da Dunnick ve Hailey (1992) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada erkek ve dişi siçanlara 40-1900 mg/kg/gün doz aralığında kersetin uygulanmış ve 6 ile 15 aylık aralarla yapılan değerlendirmelerde sağkalım üzerine bir etki ve klinik toksisite belirtisi gözlemlenmemiştir.

Bizim çalışmamızın amacı güçlü analjezik etkiye sahip olmanın yanı sıra daha az yan etkili ilaç gelişmesine katkıda bulunmaktır. Bunun için doğal bir bileşik olan kersetin flavanoidini seçtik. Analjezik etkisini, etki mekanizmasını ve bu etkiye aracılık eden adrenerjik, serotonerjik ve opioid sistemin katılımını değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇLER

3.1. Hayvanlar

Deneylerimizde Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Biriminden alınan yaklaşık 30-35 g ağırlığında balb-c dişi fareler kullanılmıştır. Fareler 12 saat gece/gündüz aydınlatmalı, 18-25°C’de, iyi havalandırılmış odalarda barındırıldı. Fareler standart yem peletleri ve çeşme suyu verilerek beslenmeleri sağlanmıştır. Ayrıca deney hayvanları ile yapılacak çalışmalar için Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)’ndan Etik Kurul onayı alınmıştır (Karar No: 2018-4, 2019-10, 2019-16).

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Kersetin ($\geq 95\%$) (Sigma-Aldrich, ABD)

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

Nalokson (Sigma-Aldrich, ABD)

Ketanserine (Sigma-Aldrich, ABD)

Yohimbin (Sigma-Aldrich, ABD)

Ondansetron (Sigma-Aldrich, ABD)

Prazosin (Sigma-Aldrich, ABD)

Serum Fizyolojik (Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye)

DMSO (Fluka Chemica, ABD)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Hot-Plate (No. 7280, Ugo Basile Instruments, Comerio, Italy)

Aktivite kafesi (No.47420, Ugo Basile Instruments, Varese, Italy)

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

Hassas terazi (No. 1122211759, OHAUS, Switzerland)

Kronometre (SELEX, China)

Vortex karıştırıcı (No. VB3B01 3227, ISOLAB)

4. YÖNTEM

4.1. Uygulanacak Maddeler

Deneylerde balb-c dişi fareler oluşturulan gruplara eşit olarak ve rastgele dağıtıldı (n=8). Kersetin ve diğer kimyasalların tümü deney gruplarına intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandı. Analjezi deneyleri için oluşturulan gruplara sırasıyla 15, 30, 60 ve 120 mg/kg dozlar uygulandı. Pozitif kontrol olarak tramadol (15-30 mg/kg) kullanıldı (Keyhanfar vd., 2013). Öncelikle kersetinin seçilen dozları analjezik etki açısından değerlendirildi ve etki mekanizmasının araştırılması için etkili bulunan dozlardan 60 mg/kg seçildi. Kontrol grubuna test maddeleriyle aynı miktarda çözücü (%5 DMSO) uygulandı. Santral analjezik aktiviteye aracılık eden mekanizmaların değerlendirilmesi için opioiderjik sistemin katılımını incelemek amacıyla non-selektif opioid antagonisti nalokson (5 mg/kg; i.p.) 15 dk. önce, 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg; i.p.), 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg, i.p.) ve adrenerjik sistemin katılımını incelemek amacıyla alfa-1 reseptör antagonisti prazosin (1mg/kg, i.p.) ve alfa-2 reseptör antagonisti yohimbin (1 mg/kg, i.p.) test maddesinin enjeksiyonundan 30 dk. önce uygulandı (Schreiber vd., 2002; Arslan ve Bektas, 2015).

4.2. Sıcak Plaka Testi (Hot- Plate Testi)

1953 yılında Eddy ve Leimbach tarafından geliştirilen bu test en sık kullanılan termal analjezi yöntemidir. Bu test kapsamında kullanılan ve etrafı pleksiglas bir silindir ile sınırlandırılmış olan Ugo Basile (No: 7280) ısı tablası, 55±1 °C'ye kadar ısıtıldı. Hayvanın sıcak zemine bırakıldığı andan, arka ayaklarını çekme, yalama, bacakları üzerinde yükselme veya sıçrama hareketlerinden birinin gözlemlendiği ana kadar geçen zaman ölçüldü (Eddy ve Leimbach, 1953; Uzbay, 2004). Hayvanların ayaklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için deneyin bitirilme süresi 20 sn olarak belirlenmiştir. Bu testin avantajları objektif, ölçülebilir olması, enflamasyona neden olmadan tekrar tekrar uygulanabilmesi ve zararlı bir uyarana karşı supraspinal düzeydeki cevapları değerlendirmesidir (Klein vd., 2010; Gunn vd., 2011; Deuis ve Vetter, 2016)

4.3. Kuyruk Daldırma Testi (Tail-İmmersion Testi)

Analjezi çalışmalarında kullanılan başka bir termal yöntemdir. Hayvanın kuyruğunun ucundan itibaren 3 cm'lik kısmı bir beher içerisinde bulunan 52,5±0,2°C sıcaklığındaki suya daldırılarak hayvanların termal uyarıya verdiği cevap ölçülecektir. Kronometre ile yapılan ölçümler hayvanın kuyruğunun suyun içine daldırıldığı andan,

suyun dışına doğru hızlıca çekmesine kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Hayvanların kuyruklarının sıcaktan zarar görmesini engellemek için deneyin bitirilme süresi 15 sn olarak belirlenmiştir (Schmauss ve Yaksh, 1984; Aydın vd., 2003; Kotlinska vd., 2013; Moniruzzaman ve Imam, 2014).

4.4. Spontan Lokomotor Aktivite Kafesi

Lokomotor aktivite testi olarak bilinen bu test uygulanan maddenin psikostimulan veya sakinleştirici aktiviteye sahip olup olmadığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Aktivite kafesi, deney hayvanlarının yatay veya dikey düzlemde yaptıkları hareketleri pleksiglas kafesin yanlarında yatay olarak bulunan kızıl ötesi ışınlar aracılığıyla otomatik olarak ölçüp kaydetmektedir. Bu deney düzeneğinde fareler ilaç enjeksiyonundan 30 dk. sonra aktivite kafesine alınmış ve 15 dk. süresince lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür (Castagné, Hernier ve Porsolt, 2014; http-3).

4.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamız sonucunda hayvanlardan elde edilen tüm değerler, tek tek deneysel verilerin aritmetik ortalaması olarak verilmiştir (ORT±SEM). Kontroller ile test maddesi uygulanan hayvanlar arasında görülen farklılıklar One-way ANOVA testi ve ardından Tukey çoklu karşılaştırma testi ve ayrıca unpaired t-test uygulanarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Deney sonuçları olarak elde edilen tüm verilerin istatistik analizleri için GraphPad Prism version 5.0 istatistik programı kullanılmıştır.

Hot-plate ve tail-immersion testlerinde elde edilen değerler aşağıdaki formülde yerine koyularak yüzdeye çevrilmiştir:

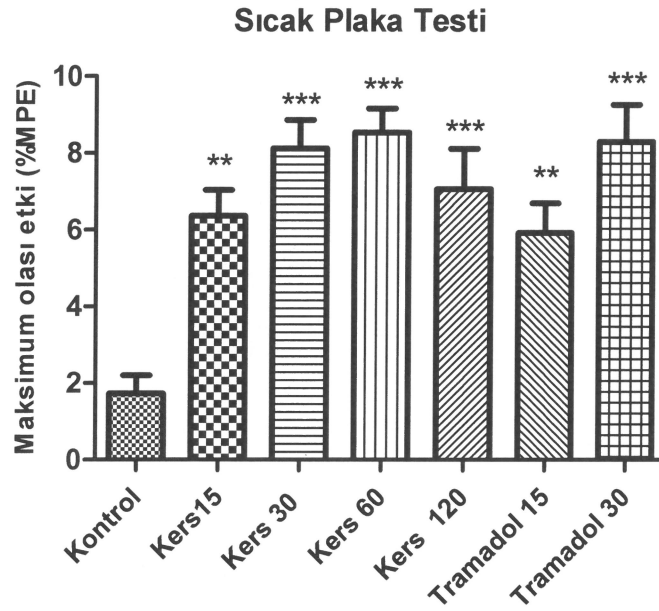
(4.1)

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

5. BULGULAR

5.1. Sıcak Plaka Testi (Hot-Plate Testi)

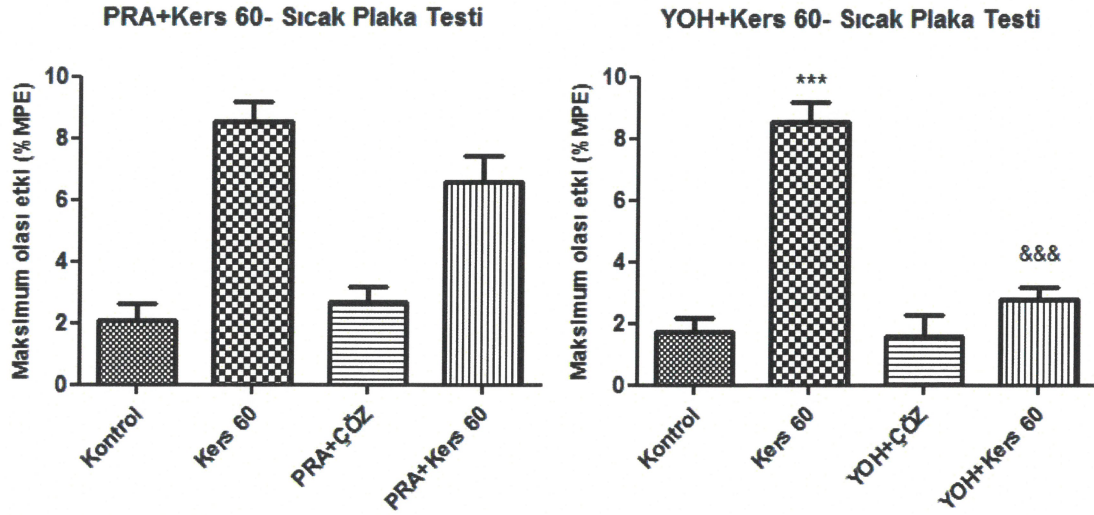
Kersetin flavonodinin antinosiseptif etkisi dört farklı dozda (15, 30, 60 ve 120 mg/kg) sıcak plaka testinde de incelenmiştir. Kersetin test edilen tüm dozlarda kontrole yapılan karşılaştırmada oldukça anlamlı etki göstermiştir (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Pozitif kontrol olarak kullandığımız tramadol ise denendiği her iki dozda da (15 ve 30 mg/kg) anlamlı antinosiseptif etki göstermiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Sıcak plaka testinde kersetinin antinosiseptif etkisi. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p<0.01$; *** $p<0.001$, Kers; Kersetin, (n=7-8).

5.1.1. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı

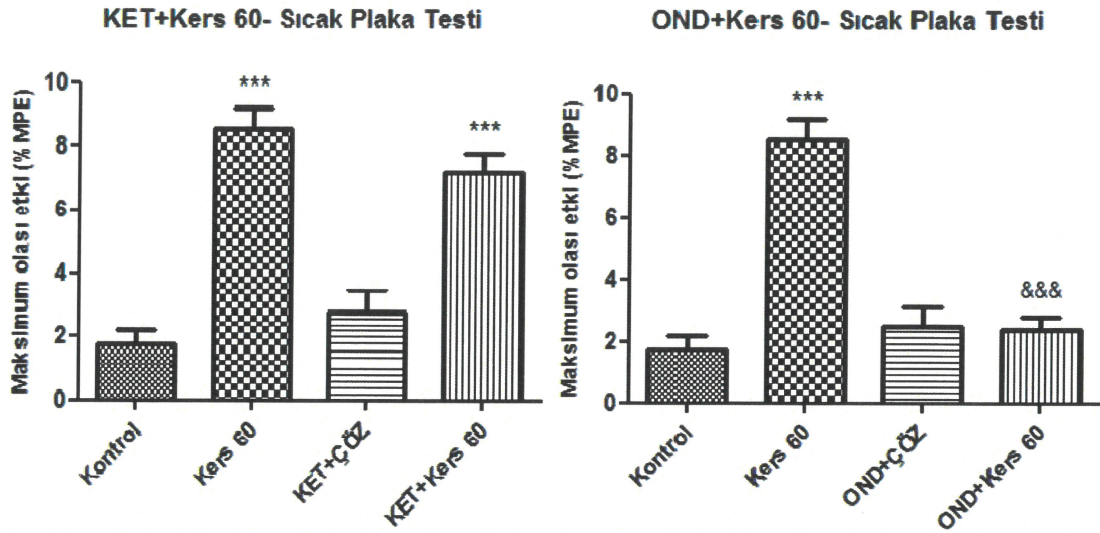
Kersetinin antinosiseptif etkisinde ağrı yolları üzerinde yer aldığı bilinen adrenerjik sistemin rolün araştırmak için prazosin (1mg/kg) ve yohimbin (1mg/kg) ön-uygulanmasından sonra 60 mg/kg kersetin uygulanmıştır. Şekil 5.2’de görüldüğü gibi, alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti prazosin uygulamasında kersetinin antinosiseptif etkisi halen devam ederken, alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti yohimbin bu etkiyi anlamlı derecede geri çevirmiştir ($p<0,001$).



Şekil 5.2. Kersetinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p < 0.001$; 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p < 0,001$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), PRA: Prazosin, YOH: Yohimbin, (n=7-8).

5.1.2. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı

Ağrı yolları üzerinde yer aldığı bilinen v ağrının modülasyonunda rol oynayan serotonerjik sistemin rolün araştırmak için 60 mg/kg kersetin uygulamasından 30 dk. önce 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg) ön-uygulaması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.3’de görülmektedir. 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin uygulaması kersetinin antinosiseptif etkisini antagonize etmemiştir. Ancak 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron ise kersetinin antinosiseptif etkisini anlamlı derecede geri çevirmiştir ($p < 0,001$).



Şekil 5.3. Kersetinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.001$. 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p < 0,001$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), KET: Ketanserine, OND: Ondansetron, (n=7-8).

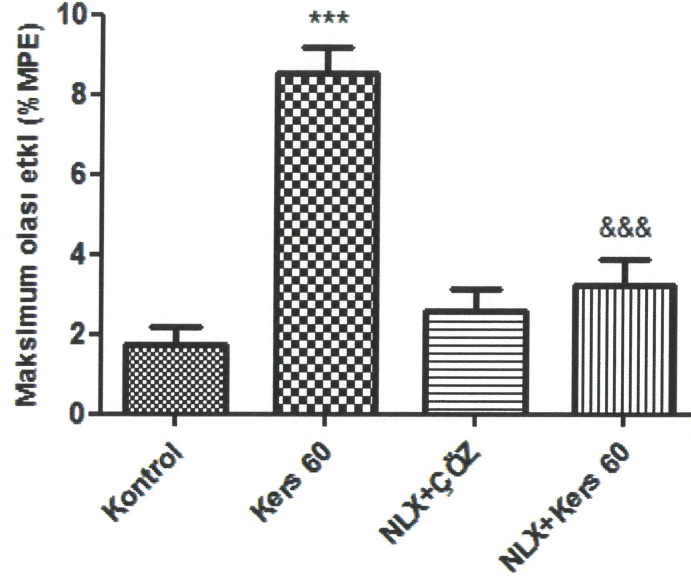
5.1.3. Kersetinin sıcak plaka testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemin katılımı

Ağrı iletimi ve modülasyonunda önemli rolü olan opioid sistemin rolünü incelemek için selektif opioid reseptör antagonisti nalokson (5 mg/kg) kersetin uygulamasından 15 dk. önce farelere verilerek kersetinin antinosiseptif etkisine olan katkısı araştırılmıştır. Bu uygulamanın sonuçları Şekil 5.4’de görülmektedir. Nalokson uygulaması kersetinin antinosiseptif etkisini anlamlı ($p < 0,001$) olarak geri çevirmiştir.

5.2. Kuyruk daldırma testi (Tail-immersion testi)

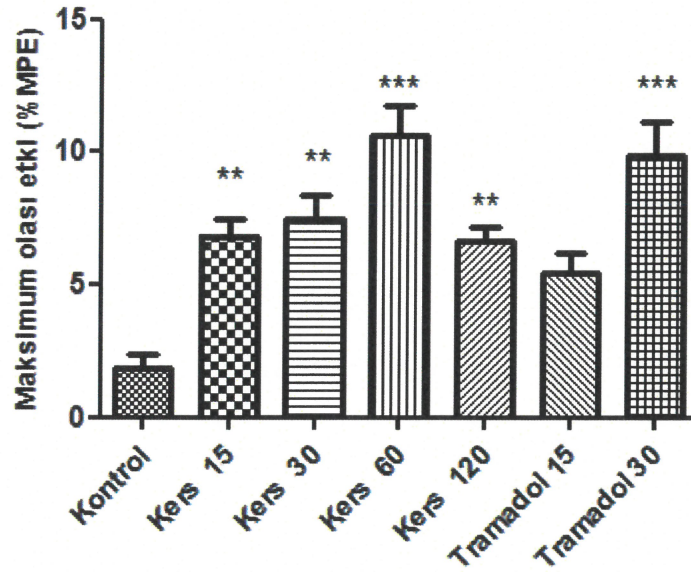
Santral antinosiseptif etkinin incelenmesi amacıyla kullanılan bir diğer test ise kuyruk daldırma testidir. Kersetin deney hayvanlarına dört farklı dozda i.p olarak enjekte edilmiştir. Elde edilen test sonuçları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması Şekil 5.5’de görülmektedir. Kuyruk daldırma testi sonucunda kersetinin uygulandığı dozların hepsinde anlamlı analjezik etki gösterdiği gözlemlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,01$). Pozitif kontrol grubuna 15 ve 30 mg/kg dozlarda tramadol verilmiştir. Uygulanmış olan bu dozlardan sadece 30 mg/kg dozda tramadol anlamlı antinosiseptif etki göstermiştir ($p < 0,001$).

NLX+Kers 60- Sıcak Plaka Testi



Şekil 5.4. Kersetinin antinosiseptif etkisinde opioid sistemin rolü. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p < 0.001$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), NLX: Nalokson, (n=7-8).

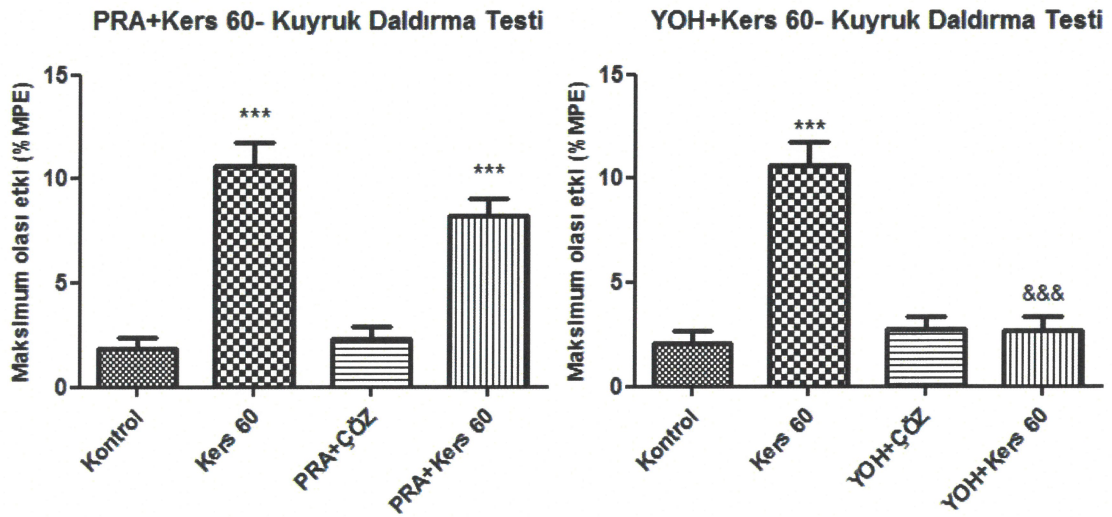
Kuyruk Daldırma Testi



Şekil 5.5. Kuyruk daldırma testinde kersetinin antinosiseptif etkisi. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, Kers;Kersetin, (n=7-8)

5.2.1. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine adrenerjik sistemin katılımı

Ağrı modülasyonunda önemli rolü olduğu bilinen adrenerjik sistemin rolünü araştırmak amacıyla 1 mg/kg dozda prazosin (alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti) ve 1 mg/kg dozda yohimbin (alfa-2 adrenerjik reseptör antagonisti) ve ön uygulamadan 30 dk. sonra kersetin (60 mg/kg) deney hayvanlarına i.p. olarak uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre prazosin uygulaması kersetinin antinosiseptif etkisinde anlamlı bir fark yaratmamıştır ancak yohimbin uygulaması sonucu kersetinin antinosiseptif etkisinde anlamlı derecede ($p<0,001$) bir azalma görülmüştür (Şekil 5.6).

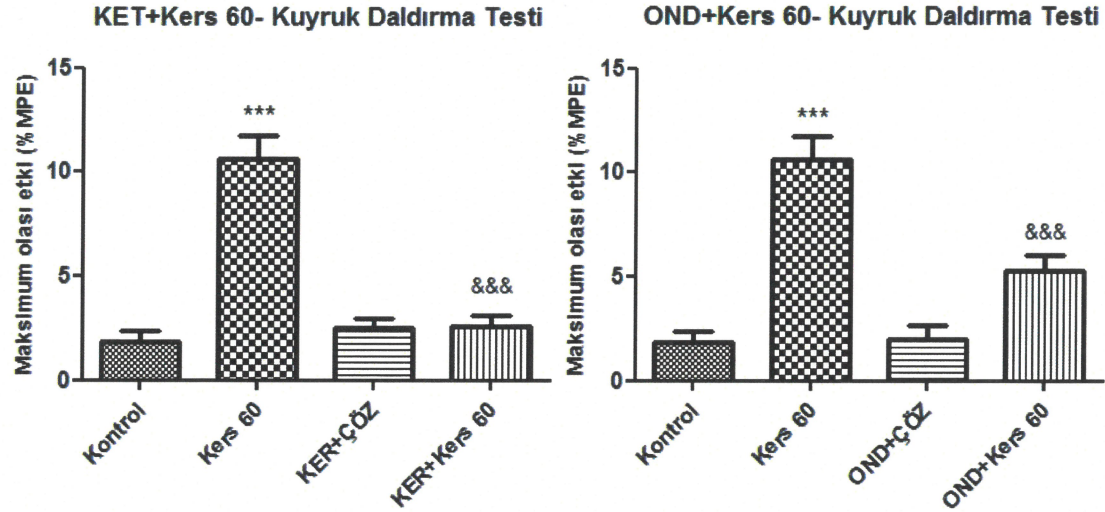


Şekil 5.6. Kersetinin antinosiseptif etkisinde adrenerjik sistemin rolü. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p<0,001$, Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), PRA: Prazosin, YOH: Yohimbin ($n=7-8$).

5.2.2. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine serotonerjik sistemin katılımı

Ağrının inhibisyonunda önemli role sahip olan bir diğer nörotransmitter ise 5-HT'dir, farklı reseptörleri (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₇ gibi) aracılığıyla ağrı yolları üzerinde antinosiseptif etkinlik göstermektedir. Serotonerjik sistemin kersetinin antinosiseptif etkisindeki rolünü araştırmak amacıyla 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin (1 mg/kg) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron (1 mg/kg) ön-uygulamasından sonra 60 mg/kg kersetin uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.7'de görülmektedir. 5-HT₂ reseptör

antagonisti ketanserin ($p<0,001$) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetron ($p<0,001$) uygulaması kersetinin antinosiseptif etkisinin anlamlı derecede azalmasına neden olmuştur.

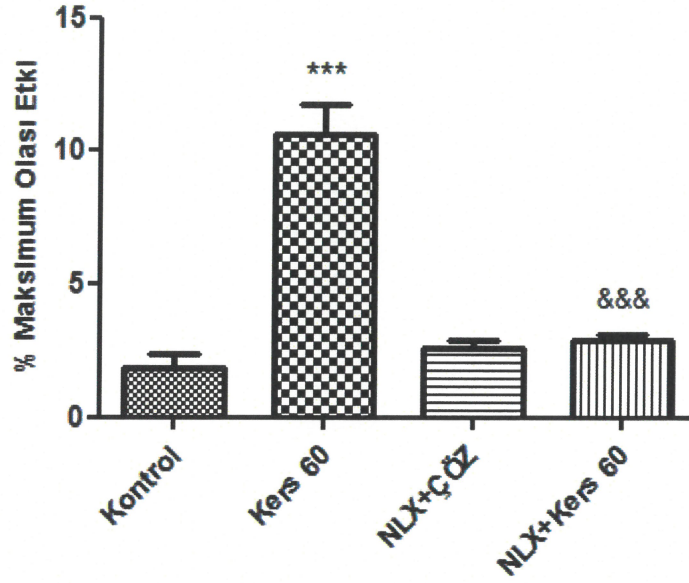


Şekil 5.7. Kersetinin antinosiseptif etkisinde serotonerjik sistemin rolü. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p<0.001$. 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p<0,001$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), KET: Ketanserin, OND: Ondansetron, (n=7-8).

5.2.3. Kersetinin kuyruk daldırma testindeki antinosiseptif etkisine opioid sistemin katılımı

Kersetinin antinosiseptif etkisinde opioid sistemin rolünü araştırmak amacıyla intraperitoneal olarak 5 mg/kg nalokson (opioid reseptör antagonisti) uygulanmış ve 15 dk sonra 60 mg/kg kersetin enjeksiyonu yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar naloksan uygulamasının kersetinin antinosiseptif etkisini anlamlı ($p<0,001$) olarak geri çevirdiğini ortaya koymaktadır (Şekil 5.8).

NLX+Kers 60- Kuyruk Daldırma Testi



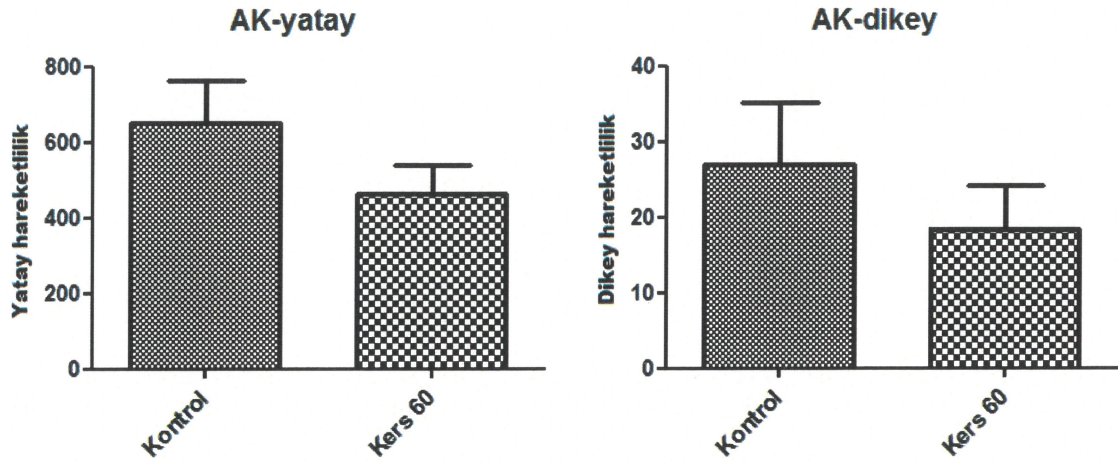
Şekil 5.8. Kersetinin antinosiseptif etkisinde opioid sistemin rolü. Veriler ortalama $\pm$ SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: *** $p < 0.001$. 60mg/kg kersetine göre anlamlılık: &&& $p < 0.001$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), NLX: Nalokson, (n=7-8).

5.3. Aktivite Kafesi Sonuçları

Kersetinin antinosiseptif etkilerinde, lokomotor aktivitedeki değişikliklerin veya hayvanların motor tepkilerinin ilişkili olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan aktivite kafesi deney sonuçları şekil 5.9’da verilmiştir. Locomotor aktivitenin test edilmesi amacıyla çözücü uygulanan kontrol grubu ile 60 mg/kg kersetin uygulanan deney grupları karşılaştırıldığında kersetinin motor koordinasyon üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ve ayrıca kersetinin sedatif bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır.

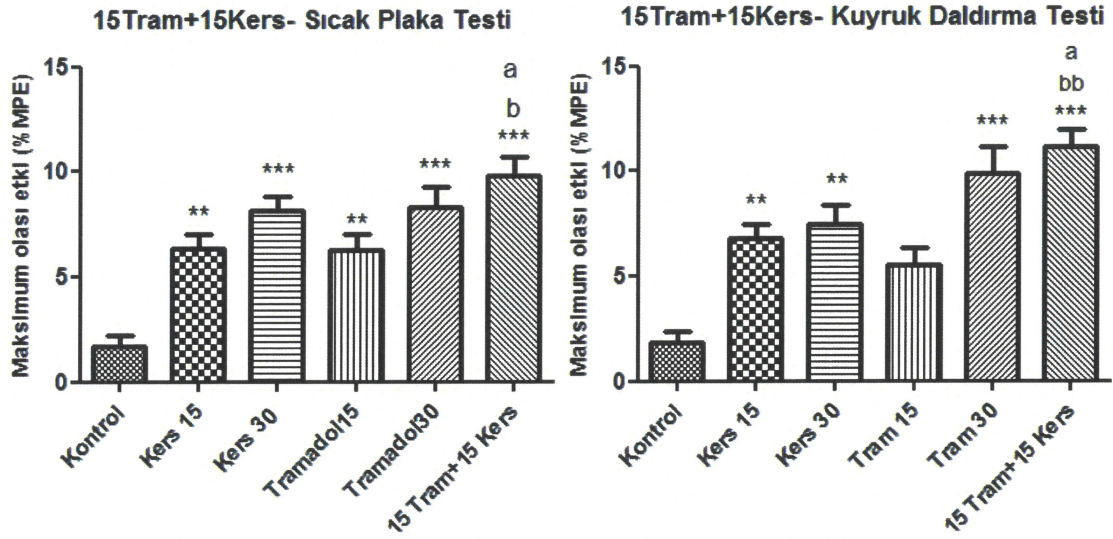
5.4. Kersetin ve Tramadol Kombine Uygulaması Deney Sonuçları.

Kersetin pek çok tıbbi bitki içerisinde yer aldığı bilinen biyolojik aktif bir flavonoiddir. Bu deney düzeneyinde düşük doz kersetin (15mg/kg) ve tramadolün (15mg/kg) kombine kullanımının 15 mg kersetin ($p < 0.05$) ve tramadolün ($p < 0.01$) antinosiseptif etkisi ile karşılaştırıldığında daha anlamlı bir etki meydana getirdiği belirlenmiştir (Şekil 5.10). Anlamlılık göstermemekle birlikte kombine uygulamanın 30 mg/kg kersetin ve tramadolla karşılaştırıldığında görece daha anlamlı olduğu görülmektedir.



Şekil 5.9. Aktivite kafesi sonuçları. Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark:

** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ($n=7-8$). AK: Aktivite kafesi, Kers: Kersetin.



Şekil 5.10. Kersetin ve tramadol kombine kullanımı sıcak plaka ve kuyruk daldırma test sonuçları.

($n=7-8$). Veriler ortalama±SEM. Kontrol grubuna göre anlamlı fark: ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; 15mg/kg kersetin ile karşılaştırma a: $p < 0.05$; 15 mg/kg tramadol ile karşılaştırma bb: ** $p < 0.01$. Kers: Kersetin, ÇÖZ: Çözücü (%5DMSO), NLX:Nalokson, Tram: Tramadol.

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Santral analjezik aktivitenin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen sıcak plaka ve kuyruk daldırma testleri kersetinin santral antinosiseptif etkisini araştırmak amacıyla bu tez çalışmasında kullanılmıştır. Kersetin 15, 30, 60 ve 120 mg/kg dozlarda antinosiseptif etki göstermiştir. Bu dozlar arasından her iki test düzeneğinde de en etkili olduğu belirlenen 60 mg/kg dozu seçilerek kersetinin antinosiseptif etki mekanizmasını incelemek amacıyla adrenerjik (prazosin ve yohimbin), serotonerjik (ketanserine ve ondansetron) ve opioid sistem (nalokson) antagonistlerinin ön uygulaması ile deneyler tekrar edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, genel olarak kersetinin antinosiseptif etkisinde ağrı modülasyonunda rol oynadığı bilinen her üç sistemin, hem sıcak plaka hem de kuyruk daldırma testinde rol oynadığı belirlenmiştir. Ayrıca 15 mg/kg kersetin ve 15 mg/kg tramadol kombinasyonunun da aynı dozlardaki kersetin ve tramadolün analjezik etkisinden daha anlamlı bir etkiye sahipken, 30mg/kg kersetin ve tramadolden görece daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Kersetinin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Picq, Cheav ve Prigent, 1991; Filho vd., 2008). Filho vd. tarafından yapılan bir çalışmada GABAerjik, serotonerjik ve nitreerjik sistemin kersetinin analjezik etkisinde rolü olabileceği belirtilmektedir (Filho vd., 2008). Santral analjezik aktiviteyi değerlendirmekte en sık kullanılan yöntemlerden olan sıcak plaka ve kuyruk daldırma testinde kullanılan tüm dozlarda kersetin anlamlı olarak analjezik etkinlik göstermiştir. Kuyruk daldırma tepkisi basit bir omurga refleksi olarak değerlendirilirken, sıcak plaka testi, arka pençe yalama ve atlama gibi supraspinal mekanizmalar tarafından kontrol edilen organize davranışların ortaya çıkarıldığı bir davranışsal nosisepsiyon modelidir (Gunn vd., 2011; Deuis, Dvorakova ve Vetter, 2017; Arslan vd., 2018). Kersetin sıcak plaka ve kuyruk daldırma testinde, adrenerjik sistemin katılımının değerlendirilmesi amacıyla prazosin ve yohimbin ön uygulamasında, kersetinin analjezik etkisi sadece yohimbin tarafından geri çevrilmiştir. Noradrenalin, ağrının modülasyonunda rol oynayan başlıca nörotransmitterlerden biridir. Noradrenalin, esas olarak periferde sempatik sinirler ve merkezi olarak noradrenerjik beyin sapı çekirdeği A1-A7'den köken aldığı bilinmektedir. Periferik noradrenalinin sağlıklı dokularda ağrı üzerinde çok az etkisi vardır, oysa yaralı dokularda ağrının artması da dahil olmak üzere değişken etkileri vardır (Pertovaara, 2006). Ağrı uyarısı ağrı reseptörleri (nosiseptörler) tarafından algılandıktan sonra omirlik yoluyla beyin sapına, talamusa ve beyin korteksine

iletilmektedir. Beyin korteksinden inen bazı kortiko-fugal lifler, ağrı liflerini substantia gelatinosa'ya girişte baskılamaktadır. Bu lifler periventriküler alan ve periaqueductal gri cevherde yer alan nöronların stimülasyonu sonucu serotonin ve noradrenalin seviyesinde artışa neden olur (Cabioğlu, 2008; Silveira vd., 2010). Omurilikte, inen yollardan salıverilen noradrenalin, primer afferent nosiseptörlerin merkezi terminallerindeki ve ağrıyı ileten nöronlar üzerinde doğrudan alfa-2A adrenoseptörler üzerinden inhibitör etki gösterir. İnhibe edici inter-nöronlarda ise hem alfa-1 hem alfa-2 adrenoseptörler üzerinden noradrenalinin inhibe edici etkisi bulunmaktadır (Pertovaara, 2006; 2013). Elde ettiğimiz bulgulara göre; kersetin sadece alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinden ağrı kesici etkinlik göstermekte ve alfa-1 adrenerjik reseptörlerin katılımı bulunmamaktadır. Kaur vd.'de tail-flick ve sıcak plaka testlerinde kersetin ile yaptığı bir çalışmada analjezik etki gösterdiği ve bu etkide adrenerjik sistemin önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır.

Serotonin de ağrı modülasyonunda önemli etkisi olan ve noradrenalin ile birlikte inisiyatif inhibitör ağrı yollarında yer alan nörotransmitterlerden biridir. PAG stimülasyonu ile omuriliğin dorsal boynuzundan serotonin salıverilmesi artar. Salıverilen serotonin bu konumlarda, inhibe edici interneuronlar üzerinde yer alan 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini aktive ederek merkezi sinir sisteminde ağrıyı önler (Silveira vd., 2010; Diniz vd., 2018). Yapılan çalışmalar, PAG veya rostral ventromedial medulla (RVM)'nin uyarılmasının omurilikte serotonin salıverilmesine neden olduğunu ve intratekal olarak uygulanan 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptör agonistlerinin antinosisepsiyona neden olduğunu belirtilmektedir (Sasaki vd., 2001; Ossipov, Dussor ve Porreca, 2010). Seçici olmayan ligand kapılı iyon kanalı olan 5-HT₃ reseptörü ile ilgili olarak santral ve periferik nosiseptif sistemde yer aldığı ve ağrı iletiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Ancak, işlevi henüz tam olarak tanımlanmamıştır ve yapılan çalışmalarda hem 5-HT₃ reseptörü agonistleri hem de antagonistlerinin ağrı reaksiyonlarının azalmasına neden olduğuna dair kısmen çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Nasirinezhad vd., 2016; Ferreira Junior vd., 2017). Deney sonuçlarımıza göre kuyruk daldırma testinde kersetinin analjezik etkisi hem ketanserin hem de ondansetron ön uygulaması sonucunda azalırken, sıcak plaka testinde sadece ondansetron uygulaması sonrasında bir azalma görülmektedir. 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri kersetinin analjezik etkisinde rol oynamaktadır. Kersetinin analjezik etkisinde, hem adrenerjik hem serotonerjik inisiyatif yolların katkı sağladığı söylenebilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer sonuç ise kersetinin hem spinal hem supraspinal düzeydeki analjezik etkisine opioid sistemin katılımıdır. Endojen opioid peptidler (enkefalinler, endorfinler, dinorfinler vb.) SSS'de kendilerine ait reseptörlere (mü, kappa ve delta reseptörler) bağlanarak analjezik etki gösterirler. Santral ve periferik nöronlarda yer alan opioid reseptörlerin uyarılması analjezik etkiyi; adenilil siklazın inhibisyonu, nöron membranındaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarından hücreye Ca^{2+} girişinin azaltılması veya G_i proteini aracılığı ile nöron membranındaki K^+ kanallarının açılması ile sağlarlar (Stein vd., 2009; Kirkpatrick vd., 2015). Kersetinin analjezik etkisinde opioid sistem modülasyonunu araştırmak için kullandığımız nalokson non-selektif opioid reseptör antagonistidir, mü, kappa ve delta reseptörleri bloke ettiği bilinmektedir (Sluka vd., 1999). Analjezik etkiden genellikle mü-1 reseptörlerin sorumlu olduğu bilinmekle birlikte, kersetinin analjezik etkisinin nalokson ön uygulaması ile geri döndüğü göz önüne alındığında tüm opioid reseptörlerin bu etkide rol oynayabileceği öngörülebilir.

Kersetinin analjezik etkisinde rol oynayan opioidderjik ve adrenerjik sistem arasında bir sinerjizma olduğu, özellikle de μ ve δ opioid reseptörlerinin aktivasyonunun, alfa-2-adrenoseptör agonistleriyle sinerji üretebildiği bildirilmiştir (Bouaziz vd., 1996; Chabot-Doré vd., 2015). Aynı zamanda çeşitli fizyolojik ve davranışsal çalışmalar, serotonerjik sistem ile opioid antinosisepsiyon arasındaki etkileşimi göstermektedir. Serotonin reseptör sistemi, opioid analjezisine aracılık eden spinal ve orta beyin ağrı modülasyonunda yer alan bir mediatördür. Çeşitli serotonin reseptörlerinin morfin analjezisinde farklı etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Opioid ilaçların sistemik olarak uygulanması, omurilik arka boynuzunda serotonin seviyelerini artırır ve bu olay opioid analjezisine katkıda bulunur (Ozdemir, 2017). Opioiderjik sistemin hem serotonerjik hem de adrenerjik sistemle etkileşiminin olması kersetinin analjezik etkisinde her üç sistmin katılımını açıklamaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli sonuç ise kersetin ve tramadolün kombine kullanımı sonucu hem sıcak plaka testinde hem de kuyruk daldırma testinde kombinasyonun 15mg/kg tramadol ve 15 mg/kg kersetine göre daha anlamlı analjezik etki göstermiş olmasıdır. Ağrı tedavisinde farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların bir arada kullanılmasının daha etkili olduğu bilinmektedir (Lynch ve Watson, 2006; Raffa, Pergolizzi ve Tallarida, 2010; [http-4](#)). Yaptığımız çalışma sonucunda kersetinin diğer

analjezik ilaçlarla kombine kullanıldığında etkili olabilecek bir flavonid olduğu söylenebilir.

Çalışma sonuçlarımız kersetinin santral analjezik etkisi olduğunu ve bu etkide hem adrenerjik hem serotonerjik hem de opioid sistemin katılımının olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca kombine olarak tramadolle birlikte kullanımı da sinerjik bir etki sağlamıştır. Sonuç olarak; kersetinin tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanılarak yardımcı analjezik bir ilaç olarak geliştirilebilme potansiyeli olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKÇA

- Afanas' ev, I. B., Dcrozko, A. I., Brodskii, A. V., Kostyuk, V. A., & Potapovitch, A. I. (1989). Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.*, 38(11), 1763-1769.
- Akerman, B., Arweström, E., & Post, C. (1988). Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth. Analg.*, 67(10), 943-948.
- Alan C. Carver, MD and Kathleen M. Foley, MD. (2003). Types of Pain. In *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*. BC Decker.a
-
- Al-Shidhani, A., Al-Rawahi, N., & Al-Rawahi, A. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use in primary health care centers in A'Seeb, Muscat: A Clinical Audit. *Oman. Med. J.*, 30(5), 366.
- Ambrose, A. M., Robbins, D. J., & Deeds, F. (1952). Comparative toxicities of quercetin and quercitrin. *J. Am. Pharm. Assoc. (Scientific ed.)*, 41(3), 119-122.
- Anand, K. J., & Craig, K. D. (1996). New perspectives on the definition of pain. *Pain* 67(1), 3-6.
- Anjaneyulu, M., & Chopra, K. (2004). Quercetin attenuates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rats.
- Arams, B. M. (2007). Patterns of common pain syndromes. In *Pain Managt.*, (pp. 49-55). WB Saunders.
- Arslan R., and Bektas, N. (2015). Evaluation of the Centrally-Acting Mechanisms of Some Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am. J. Pharm. Health Res.*, 3(6), 190-202
- Arslan, R., Aydin, S., Samur, D. N., & Bektas, N. (2018). The possible mechanisms of protocatechuic acid-induced central analgesia. *Saudi Pharm. J.*, 26(4), 541-545.
- Ay, M., Charli, A., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., & Kanthasamy, A. G. (2016). Quercetin. In *Nutraceuticals*, (447-452). Academic Press.

- Aydın N.O. (2002). Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fak Derg*;37-48.
- Aydın, S., Beis, R., & Can, Ö. D. (2003). Analgesic and antispasmodic activities of 2-(2-nitro-phenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: evidence for the importance of the 2-(o-substituted phenyl) group. *Pharmazie*, 58(6), 405-408.
- Bathaie, S. Z., & Tamanoi, F. (2015). *Mechanism of the anticancer effect of phytochemicals* (Vol. 37). Academic Press.
- Benarroch, E. E. (2012). Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*, 79(8), 807-814.
- Blackburn-Munro, G., & Erichsen, H. K. (2005). Antiepileptics and the treatment of neuropathic pain: evidence from animal models. *Curr Pharm. Des.*, 11(23), 2961-2976.
- Bouaziz, H., Tong, C., Yoon, Y., Hood, D. D., & Eisenach, J. C. (1996). Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn. Systematic studies in sheep and an observation in a human. *Anesthesiology*, 84(1), 143-154.
- Braz, J., Solorzano, C., Wang, X., & Basbaum, A. I. (2014). Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron*, 82(3), 522-536.
- Briggs, E. (2010). Understanding the experience and physiology of pain. *Nursing Standard (through 2013)*, 25(3), 35.
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2013). *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology* (Vol. 15). New York: McGraw-Hill.
- Cabioğlu, M. T. (2008). Akupunktur ile ağrı kontrolü ve nörotransmitterler. *Genel Tıp Derg*, 18(2)
- Carli, G. (2011). Historical perspective and modern views on pain physiology: from psychogenic pain to hyperalgesic priming. *Arch. Ital. Biol.*, 149, 175-186.
- Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet*, 353(9169), 2051-2058.

- Castagné, V., Hernier, A. M., & Porsolt, R. D. (2014). *CNS Safety Pharmacol. Refer. Mod. in Biomed. Sci.* doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.04931-x
- Castellano, G., González-Santander, J. L., Lara, A., & Torrens, F. (2013). Classification of flavonoid compounds by using entropy of information theory. *Phytochemistry*, 93, 182-191.
- Chabot-Doré, A. J., Schuster, D. J., Stone, L. S., & Wilcox, G. L. (2015). Analgesic synergy between opioid and $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 172(2), 388-402.
- Chedea, V. S., Vicaș, S. I., Socaciu, C., Nagaya, T., Ogola, H. J. O., Yokota, K., & Jisaka, M. (2012). Lipxygenase-quercetin interaction: A kinetic study through biochemical and spectroscopy approaches. In *Biochem. Testing*. IntechOpen.
- Chen, H., Lamer, T. J., Rho, R. H., Marshall, K. A., Sitzman, B. T., Ghazi, S. M., & Brewer, R. P. (2004, December). Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo. Clin. Proc.*, (Vol. 79, No. 12, pp. 1533-1545). Elsevier.
- Chhabria, A. (2015). Psychogenic pain disorder—differential diagnosis and treatment. *J. Assoc. Physicians. India.*, 63(2 Suppl), 36-40.
- Chirumbolo, S. (2010). The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm. Allergy-Drug Targets*, 9(4), 263-285.
- Coghill, R. C. (2010). Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache*, 50(9), 1531-1535.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., & Eccleston, C. (2017). Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 3, 17002.
- Conti, P. C. R., Pertes, R. A., Heir, G. M., Nasri, C., Cohen, H. V., & Araújo, C. D. R. P. D. (2003). Orofacial pain: basic mechanisms and implication for successful management. *J. Appl. Oral Sci.*, 11(1), 1-7.
- Cousins, M. J. (1994). Acute and postoperative pain. *Textbook of pain*, 380.

- Dasgupta, A. (2019). Analytical True Positive: Poppy Seed Products and Opiate Analysis. In *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing* (pp. 449-462). Academic Press.
- David, A. V. A., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn. Rev.*, 10(20), 84.
- Deuis, J. R., & Vetter, I. (2016). The thermal probe test: A novel behavioral assay to quantify thermal paw withdrawal thresholds in mice. *Temperature*, 3(2), 199-207.
- Deuis, J. R., Dvorakova, L. S., & Vetter, I. (2017). Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front. Mol. Neurosci.*, 10, 284.
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., & Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J. Clin. Pharmacol.*, 52(1), 6-17.
- Di Matteo, V., Pierucci, M., Di Giovanni, G., & Esposito, E. (2007). Prevention and therapy of neurodegenerative disorders: role of nutritional antioxidants. In *Oxidative stress and neurodegenerative disorders* (pp. 621-661). Elsevier Science BV
- Diniz, D. A., Petrocchi, J. A., Navarro, L. C., Souza, T. C., e Castor, M. G. M., Duarte, I. D. G., & Romero, T. R. L. (2018). Serotonin induces peripheral antinociception via the opioidergic system. *Biomed. Pharmacother.*, 97, 1434-1437.
- Dunnick, J. K., & Hailey, J. R. (1992). Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundam Appl. Toxicol.*, 19(3), 423-431.
- Eddy, N. B., & Leimbach, D. (1953). Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl-and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107(3), 385-393.
- Edwards, R. L., Lyon, T., Litwin, S. E., Rabovsky, A., Symons, J. D., & Jalili, T. (2007). Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J. Nutr.*, 137(11), 2405-2411.
- Eid, H. M., Wright, M. L., Anil Kumar, N. V., Qawasmeh, A., Hassan, S. T., Mocan, A., & Haddad, P. S. (2017). Significance of microbiota in obesity and metabolic

- diseases and the modulatory potential by medicinal plant and food ingredients. *Front. Pharmacol.*, 8, 387.
- Erdine S. (2003). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul, 33-47-261.
- Esselen, M., & Barth, S. W. (2014). Food-Borne Topoisomerase Inhibitors: Risk or Benefit. In *Advances in Molecular Toxicology* (Vol. 8, pp. 123-171). Elsevier.
- Ferreira Junior, W., Zaharenko, A., Kazuma, K., Picolo, G., Gutierrez, V., de Freitas, J., & Cury, Y. (2017). Peripheral 5-HT₃ Receptors Are Involved in the Antinociceptive Effect of Bunodosine 391. *Toxins*, 10(1), 12.
- Fewtrell, C. M. S., & Gomperts, B. D. (1977). Quercetin: A novel inhibitors of Ca²⁺ influx and exocytosis in rat peritoneal mast cells. *Biochim. Biophys Acta.*, (BBA) 469(1), 52-60.
- Fidan, G. (2008). Artroskopik Diz Cerrahisinde Preemptif İv Parasetamol Ve İv Tramadol Uygulamasının Anestezik İhtiyacı Ve Postoperatif Analjezi Kalitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi).
- Filho A.W, Filho V.C, Olinger L, & de Souza M.M. (2008). Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. *Arch. Pharm. Res.*, 31(6), 713-721.
- Filho, V. C., Santos, A. R., De Campos, R. O., Miguel, O. G., Yunes, R. A., Ferrari, F., & Calixto, J. B. (1996). Chemical and pharmacological studies of *Phyllanthus caroliniensis* in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 48(12), 1231-1236.
- Formica, J. V., & Regelson, W. (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem. Toxicol.*, 33(12), 1061-1080.
- García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J., & González-Gallego, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 557(2-3), 221-229.

- Gatto, M. T., Falcocchio, S., Grippa, E., Mazzanti, G., Battinelli, L., Nicolosi, G., & Saso, L. (2002). Antimicrobial and anti-lipase activity of quercetin and its C2-C16 3-O-acyl-esters. *Bioorg. Med. Chem.*, 10(2), 269-272.
- Geraets, L., Moonen, H. J., Brauers, K., Wouters, E. F., Bast, A., & Hageman, G. J. (2007). Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. *J. Nutr.*, 137(10), 2190-2195.
- Ghosh, B. (1999). Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.*, 21(7), 435-443.
- Gıyasettin Fidan., (2008). Artroskopik Diz Cerrahisinde Preemptif İv Parasetamol Ve İv Tramadol Uygulamasının Anestezik İhtiyacı Ve Postoperatif Analjezi Kalitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul
- Gonzales, V. A., Martelli, M. F., & Baker, J. M. (2000). Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation*, 14(2), 69-83.
- Gunn, A., Bobeck, E. N., Weber, C., & Morgan, M. M. (2011). The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J. Pain*, 12(2), 222-227.
- Gürel Ö.K. (2009). Değişik Muskuloskeletal Sistem Hastalıklarının Basınç Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği
- Gwaltney-Brant, S. M. (2016). Nutraceuticals in Renal Diseases. In *Nutraceuticals* (pp. 101-108). Academic Press.
- Haines, D. E., Mihailoff, G. A., & Yeziarski, R. P. (2018). *The Spinal Cord. Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 138–151.e1.).
- Hanakawa, T. (2012). Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. *J. Orthop. Sci.*, 17(3), 331-335.
- Hansen, G. R., & Streltzer, J. (2005). The psychology of pain. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 23(2), 339-348.

- Hashemzaei, M., Delarami Far, A., Yari, A., Heravi, R. E., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., & Nikitovic, D. (2017). Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncol. Rep.*, 38(2), 819-828.
- Hedner, T. and Everts, B. (1998). The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin. Rheumatol.*, 17 (1), 17-25.
- Helms, J. E., & Barone, C. P. (2008). Physiology and treatment of pain. *Crit. Care Nurse*, 28(6), 38-49.
- Ho, K. Y., Gwee, K. A., Cheng, Y. K., Yoon, K. H., Hee, H. T., & Omar, A. R. (2018). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J. Pain Res.*, 11, 1937.
- Inal, M. E., & Kahraman, A. (2000). The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats. *Toxicology*, 154(1-3), 21-29.
- Jamison, R. N., & Mao, J. (2015, July). Opioid analgesics. In *Mayo Clin. Proc.*, (Vol. 90, No. 7, pp. 957-968). Elsevier.
- Johnson, B. W. (2000). Pain mechanisms: Anatomy, physiology, and neurochemistry. *Practical Management of Pain*. St. Louis: Mosby., 117-143.
- Kantor, T. G. (1986). Physiology and treatment of pain and inflammation: Analgesic effects of flurbiprofen. *Am. J. Med.*, 80(3), 3-9.
- Karas, A. Z., Danneman, P. J., & Cadillac, J. M. (2008). *Strategies for Assessing and Minimizing Pain. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 195–218.
- Kaur, R., Singh, D., & Chopra, K. (2005). Participation of α 2 Receptors in the Antinociceptive Activity of Quercetin. *J. Med. Food*, 8(4), 529-532.
- Kempuraj, D., Madhappan, B., Christodoulou, S., Boucher, W., Cao, J., Papadopoulou, N., & Theoharides, T. C. (2005). Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.*, 145(7), 934-944.
- Keskin A. (2004). Operatif stratejide ağrının rolü, *Ağrı*, 16 (2), 42-43

- Keyhanfar, F., Meymandi, M. S., Sepehri, G., Rastegaryanzadeh, R., & Heravi, G. (2013). Evaluation of antinociceptive effect of pregabalin in mice and its combination with tramadol using tail flick test. *Iran. J. Pharm. Res.: IJPR*, 12(3), 483.
- Kilic, F. S., Sirmagul, B., Oner, S., & Erol, K. (2006). Putative antinociceptive effect of alpha-tocopherol in mice. *The Pain Clinic.*, 18(1), 57-62.
- Kirkpatrick, D. R., McEntire, D. M., Hambsch, Z. J., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Reisbig, M. D., & Agrawal, D. K. (2015). Therapeutic basis of clinical pain modulation. *Clin. Transl. Sci.*, 8(6), 848-856.
- Klein, A. H., Sawyer, C. M., Carstens, M. I., Tsagareli, M. G., Tsiklauri, N., & Carstens, E. (2010). Topical application of L-menthol induces heat analgesia, mechanical allodynia, and a biphasic effect on cold sensitivity in rats. *Behav. Brain Res.*, 212(2), 179-186.
- Kotlinska, J. H., Gibula-Bruzda, E., Witkowska, E., Chung, N. N., Schiller, P. W., & Izdebski, J. (2013). Antinociceptive effects of two deltorphins analogs in the tail-immersion test in rats. *Peptides*, 39, 103-110.
- Lee, B. H., Jung, S. M., ngo Lee, J. H., Kim, J. H., Yoon, I. S., Lee, J. H., & Han, Y. (2005). Quercetin Inhibits the 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptormediated Ion Current by Interacting with Pre-Transmembrane Domain I. *Mol. Cells. (Springer Science & Business Media BV)*, 20(1).
- Lee, K. M., Hwang, M. K., Lee, D. E., Lee, K. W., & Lee, H. J. (2010). Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.*, 58(9), 5815- 5820.
- Lekakis, J., Rallidis, L. S., Andreadou, I., Vamvakou, G., Kazantzoglou, G., Magiatis, P., & Kremastinos, D. T. (2005). Polyphenols compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 12(6), 596-600.
- Lenardão, E. J., Savegnago, L., Jacob, R. G., Victoria, F. N., & Martinez, D. M. (2016). Antinociceptive effect of essential oils and their constituents: an update review. *J. Brazil. Chem. Soc.*, 27(3), 435-474.

- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M., Wang, S., & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- Lynch, M. E., & Watson, C. P. N. (2006). The pharmacotherapy of chronic pain: a review. *Pain Res. Manag.*, 11(1), 11-38.
- Mahdi, J. G. (2010). Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *J. Saudi Chem. Soc.*, 14(3), 317-322.
- McDonald, J., & Lambert, D. G. (2005). Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 5(1), 22-25.).
- McMahon, S. B. (1991). Mechanisms of sympathetic pain. *Br. Med. Bull.*, 47(3), 584-600.
- Merskey, H. E. (1994). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*.
- Minn, Y. K., & Kim, S. M. (2008). Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J. Korea. Med. Assoc.*, 51(12), 1139-1148.
- Moniruzzaman, M., & Imam, M. Z. (2014). Evaluation of antinociceptive effect of methanolic extract of leaves of *Crataeva nurvala* Buch.-Ham. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 354
- Mucsi, I., & Pragai, B. M. (1985). Inhibition of virus multiplication and alteration of cyclic AMP level in cell cultures by flavonoids. *Experientia*, 41(7), 930-931.
- Murnion, B. P. (2018). Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Australian Prescriber*, 41(3), 60.
- Naidu, P. S., Singh, A., & Kulkarni, S. K. (2003). D 2-dopamine receptor and α 2, adrenoreceptor-mediated analgesic response of quercetin.
- Nasirinezhad, F., Hosseini, M., Karami, Z., Yousefifard, M., & Janzadeh, A. (2016). Spinal 5-HT₃ receptor mediates nociceptive effect on central neuropathic pain; possible therapeutic role for tropisetron. *The journal of spinal cord medicine*, 39(2), 212-219.

- Nejad, S., & Alpay, M. (2010). Pain patients. *MGH Handbook of General Hospital Psychiatry, Saunders, Washington DC*, 211-236.
- Ng, N. Bridging Descartes to Melzack and Wall, Specificity to Gate-Control Theory of Pain. *Massage & Fitness Magazine*, 8/3/2016 (<https://www.messagefitnessmag.com/whats-the-news/bridging-descartes-to-melzack-and-wall-specificity-to-gate-control-theory-of-pain>)
- Nicholson, B. (2006). Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am Manag Care*, 12(9 Suppl), S256-62.
- Norn, S., Permin, H., Kruse, P.R. and Kruse, E. (2009). From willow bark to acetylsalicylic acid. *Dan. Medicinhist. Arbog.*, 37, 79-98.
- Ocak, U. M. (2014). Deneysel Ağrı Modellerinde Atorvastatinin Antinosisetif Etkisi. Yüksek Lisans Tezi.
- Osafo, N., Agyare, C., Obiri, D. D., & Antwi, A. O. (2017). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.*, 120(11), 3779-3787.
- Ozdemir, E. (2017). IJBCP International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 6(2), 217.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *J. Nutrl. Sci.*, 5.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *Br. J. Pain*, 6(1), 11-16.
- Penissi, A., Rudolph, M., & Piezzi, R. (2003). Role of mast cells in gastrointestinal mucosal defense. *Biocell*, 27(2), 163-172.
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog. Neurobiol.*, 80(2), 53-83.
- Pertovaara, A. (2013). The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 716(1-3), 2-7.

- Pillay, A. L., & Lalloo, M. (1989). Psychogenic pain disorder in children. *S. Afr. Med. J.*, 76(5), 195-196.
- Prescott, S. A., & Ratté, S. (2017). Somatosensation and Pain. In *Conn's Translational Neuroscience* (pp. 517-539). Academic Press.).
- Raffa, R. B., Pergolizzi Jr, J. V., & Tallarida, R. J. (2010). The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J. Pain*, 11(8), 701-709.
- Raj PP. (2000). Ağrı taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul;Alemdar Ofset, 12-20.
- Rao, P. P., Kabir, S. N., & Mohamed, T. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): progress in small molecule drug development. *Pharmaceuticals*.
- Read, M. A. (1995). Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents. *Am. J. Pathol.*, 147(2), 235.
- Ren, K. W., Li, Y. H., Wu, G., Ren, J. Z., Lu, H. B., Li, Z. M., & Han, X. W. (2017). Quercetin nanoparticles display antitumor activity via proliferation inhibition and apoptosis induction in liver cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 50(4), 1299-1311.
- Ren, M. X., Deng, X. H., Ai, F., Yuan, G. Y., & Song, H. Y. (2015). Effect of quercetin on the proliferation of the human ovarian cancer cell line SKOV-3 in vitro. *Exp. Ther. Med.*, 10(2), 579-583.
- Rylski, M., Duriasz-Rowińska, H., & Rewerski, W. (1979). The analgesic action of some flavonoids in the hot plate test. *Acta Physiol. Pol.*, 30(3), 385-388.
- Samanta, A., Das, G., & Das, S. K. (2011). Roles of flavonoids in plants. *carbon*, 100(6).
- Sasaki, M., Ishizaki, K., Obata, H., & Goto, F. (2001). Effects of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur. J. Pharmacol.*, 424(1), 45-52.
- Sato, A., Zhang, T., Yonekura, L., & Tamura, H. (2015). Antiallergic activities of eleven onions (*Allium cepa*) were attributed to quercetin 4'-glucoside using QuEChERS method and Pearson's correlation coefficient. *J. Func. Food.*, 14, 581- 589.

- Schiller, E. Y., & Mechanic, O. J. (2018). Opioid, overdose. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Schmalhausen, E. V., Zhlobek, E. B., Shalova, I. N., Firuzi, O., Saso, L., & Muronetz, V. I. (2007). Antioxidant and prooxidant effects of quercetin on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Food Chem. Toxicol.*, 45(10), 1988-1993.
- Schmauss, C., & Yaksh, T. L. (1984). In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 228(1), 1-12.
- Schnekenburger, M., & Diederich, M. (2015). Nutritional Epigenetic Regulators in the Field of Cancer: New Avenues for Chemopreventive Approaches. In *Epigenetic Cancer Therapy* (pp. 393-425). Academic Press.
- Schreiber, S., Rigai, T., Katz, Y., & Pick, C. G. (2002). The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.*, 58(6), 601-605.
- Sindrup, S. H., Otto, M., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 96(6), 399-409.
- Sluka, K. A., Deacon, M., Stibal, A., Strissel, S., & Terpstra, A. (1999). Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289(2), 840-846.
- Söderpalm, B. (2002). Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *European J. Pain*, 6(SA), 3-9.
- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 27(12), 507-511.
- Stein, C. (2013). Opioids, sensory systems and chronic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 716(1-3), 179-187.

- Stein, C., Clark, J. D., Oh, U., Vasko, M. R., Wilcox, G. L., Overland, A. C., & Spencer, R. H. (2009). Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain Res. Rev.*, 60(1), 90-113.
- Sullivan, M., Follis Jr, R. H., & Hilgartner, M. (1951). Toxicology of podophyllin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 77(2), 269-272.
- Sumitani, M., Miyauchi, S., McCabe, C. S., Shibata, M., Maeda, L., Saitoh, Y., & Mashimo, T. (2008). Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology*, 47(7), 1038-1043.
- Takahashi, A., & Ohnishi, T. (2004). The significance of the study about the biological effects of solar ultraviolet radiation using the Exposed Facility on the International Space Station. *Biol. Sci. Space*, 18(4), 255-260.
- Tao, Z.-Y., Traub, R. J., & Cao, D.-Y. (2019). *Epigenetic Modulation of Visceral Pain. Epigenetics of Chronic Pain*, 141–156.
- Terrie, Y. C. (2011). An overview of opioids. *Pharmacy Times*, 77(6), 36.
- Thai, V., & Fainsinger, R. L. (2011). *Pain. Palliative Care*, 95–114.).
- Thangasamy, T., Sittadjody, S., & Burd, R. (2009). Quercetin: a potential complementary and alternative cancer therapy. In *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population* (pp. 563-584). Academic Press.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., & Giamberardino, M. A. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003.
- Türkoğlu M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 19-99.
- Uchide, N., & Toyoda, H. (2011). Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. *Molecules*, 16(3), 2032-2052.
- Uzbay, İ.T. (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 139-144.

- Venugopal, K., & Swamy, M. Before reading the tutorial, please answer the following questions. Answers are found in the text.
- Vranken, J. H. (2009). Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 9(1), 71-78.
- Wang, G. K., Russell, C., & Wang, S. Y. (2004). State-dependent block of voltage-gated Na⁺ channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain*, 110(1-2), 166-174.
- Weid, M., Ziegler, J., & Kutchan, T. M. (2004). The roles of latex and the vascular bundle in morphine biosynthesis in the opium poppy, *Papaver somniferum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 101(38), 13957-13962.
- West, J. E., Aronoff, G., Dahl, J. L., Johnson, S., Joranson, D., Koontz, W., & Toke, R. (1998). Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain. *A policy document of the Federation of State Medical Boards of the United States Inc., Dallas, TX.*
- Wiffen, P. J., Collins, S., McQuay, H. J., Carroll, D., Jadad, A., & Moore, R. A. (2005). Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.*, 9(1), 143.
- World Health Organization. (2012). *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. World Health Organization.
- Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., & Yang, J. (2016). Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses*, 8(1), 6.
- Wuhrman, E., & Cooney, M. F. (2011). Acute pain: Assessment and treatment. *Topics in Advanced Practice Nursing e-journal*.

Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., & Deng, W. (2011). Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. *PloS one*, 6(8), e22934.

Yam, M., Loh, Y., Tan, C., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(8), 2164.

Zhang, M., Swarts, S. G., Yin, L., Liu, C., Tian, Y., Cao, Y., ... & Ju, S. (2011). Antioxidant properties of quercetin. In *Oxygen transport to tissue XXXII* (pp. 283-289). Springer, Boston, MA.

Zheng, Y. Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D. F., Guo, R., & Lai, R. C. (2017). Antioxidant activity of quercetin and its glucosides from propolis: A theoretical study. *Scientific reports*, 7(1), 7543.

http-1 <https://rebelsari.wordpress.com/2012/03/24/agri-fizyolojisi/> (Erişim tarihi 18.06.2019)

http-2 <https://www.iasppain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=8340&navItemNumber=643> (Erişim tarihi 15.05.2019)

http-3 <https://www.ugobasile.com/products/catalogue/motory-coordination-grip-strength-activity/item/21-47420-activity-cage.html> (Erişim tarihi 16.06.2019)

http-4 https://www.physio-pedia.com/Pharmacology_in_Pain_Management (Erişim tarihi 15.06.2019)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zulfiyya JAFAROVA

Yabancı Dil : İngilizce

Doğum Yeri ve Yılı : Azerbaycan, Şemkir / 1992

E-posta : zulfiyyaj@gmail.com

Eğitim

- Lise : Cahangir Rüstemov adına okul, 1997
- Lisans : Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 2016

Mesleki Geçmiş

- 2014, Stajyer, Farmay Eczanesi
- 2015, Yard. Ecz., Farmay Eczanesi

Bilimsel Faaliyetleri

- 2017-Devam ediyor, Bilimsel Araştırma Projesi, Kersetinin Analjezik Etkisi Ve Farklı Analjezik İlaçlarla Sinerjistik Etkileşimi