

**SİRİNGİK ASİT'İN ANTİNOSESİPTİF VE ANTİİNFLAMATUVAR
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Şeyda YÖN

Eskişehir 2022

**SİRİNGİK ASİT'İN ANTİNOSESİPTİK VE ANTİİNFLAMATUVAR
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Şeyda YÖN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Şeyda Yön'ün "Siringik asit'in antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkinliğinin araştırılması" başlıklı tezi 28/06/2022 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) :	Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye :	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

SİRİNGİK ASİT'İN ANTİİNOSESİPTİF VE ANTIİNFLAMATUVAR

ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Şeyda YÖN

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

Bu tez çalışmasında, siringik asit'in antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Siringik asit'in antinosiseptif etkisi kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma, sıcak plaka, asetik asit ile indüklenen kıvranma ve formalin testleri ile araştırılmıştır. Bu fenolik bileşiğin antiinflamatuvar etkinliği ise karragenin ile indüklenen inflamasyon testi ile incelenmiştir. Farelerin lokomotor aktiviteleri de aktivitemetre testi ile değerlendirilmiştir. Aktivitemetre testinde 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanan siringik asit farelerin ambulator aktivitelerini, yatay ve dikey hareket sayılarını ve yürüme mesafelerini değiştirmemiştir. Siringik asit kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve sıcak plaka testlerinde farelerin reaksiyon sürelerinde, % maksimum olası etki (%MPE) ve eğri altında kalan alan (AUC) değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Diğer yandan, asetik asit ile indüklenen kıvranma testinde kıvranma davranışlarının sayılarını azaltmış ve formalin testinin sadece ikinci fazında farelerin pençe yalama sürelerini kısaltmıştır. Bu bulgular siringik asit'in periferik antinosiseptif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Siringik asit karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde ise sıçanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltarak antiinflamatuvar etki göstermiştir. Yapılan *in silico* çalışmalar ile siringik asit'in analjezi ve inflamasyon süreçleri ile yakından ilişkili olan siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX) enzimleri ile etkileşimleri incelenmiştir. Moleküler docking ve moleküler dinamik simülasyon çalışmaları sonucunda siringik asit'in COX-2 ve 5-LOX enzimleri ile başarılı bir şekilde kenetlendiği ve bu enzimlerle yüksek afiniteli ve süreklilik gösteren etkileşimler gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Siringik asit, Antinosiseptif, Antiinflamatuvar, Siklooksijenaz, Lipoksijenaz.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTINOCICEPTIVE AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF SYRINGIC ACID

Şeyda YÖN

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY

In this thesis study, it was planned to investigate the antinociceptive and antiinflammatory effects of syringic acid. The antinociceptive effect of syringic acid was investigated by tail clip, tail immersion, hot plate, acetic acid-induced writhing and formalin tests. The antiinflammatory activity of this phenolic compound was examined by carrageenan-induced inflammation test. The locomotor activities of the mice were also evaluated by the activitymeter test. In the activitymeter test, syringic acid administered at doses of 50 and 100 mg.kg⁻¹ did not change the ambulatory activities, horizontal and vertical movement numbers and walking distance of the mice. Syringic acid administrated at doses of 50 and 100 mg.kg⁻¹ did not cause any change in reaction times, maximum possible effect % (MPE%) and area under the curve (AUC) values of mice in tail clip, tail immersion and hot plate tests. On the other hand, it reduced the number of writhing behaviors in the acetic acid-induced writhing test and shortened the paw licking times of the mice only in the second phase of the formalin test. These findings revealed that syringic acid possess a peripheral antinociceptive effect. Syringic acid showed anti-inflammatory effect by significantly reducing paw edema of rats in the carrageenan-induced inflammation test. *In silico* studies were performed to investigate interactions of syringic acid with cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LOX) enzymes, which are closely related to analgesia and inflammation processes. The molecular docking and molecular dynamic simulation studies indicated that syringic acid successfully docked with COX-2 and 5-LOX enzymes and showed high affinity and continuous interactions with them.

Keywords: Syringic acid, Antinociceptive, Antiinflammatory, Cyclooxygenase, Lipoxygenase.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle sürekli yanımda olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a özveri ve emeklerinden ötürü sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a özveri ve emeklerinden ötürü sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen; kıymetli hocam Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e, Ecz. Cevşen YAZICI'ya, Ecz. Furkan KENAR'a ve Ceren GÜNDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her evresinde bana destek olan, varlıklarıyla huzur bulduğum; kıymetli annem Şemsihan YÖN'e, ağabeylerim Yunus YÖN ve Emrullah YÖN'e ve sevgili kardeşim Eyüp Sidal YÖN'e sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi kıymetli babam Resul YÖN'e ithaf ediyorum.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Şeyda YÖN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrının tanımı	3
2.1.2. Ağrının tarihçesi	4
2.1.3. Ağrı teorileri	5
2.1.3.1. Patern teorisi	6
2.1.3.2. Spesifite teorisi	6
2.1.3.3. Pattern (kalıp, model) teorisi	6
2.1.3.4. Endorfin teorisi	6
2.1.3.5. Kapı kontrol teorisi	6
2.1.4. Ağrının sınıflandırılması	8
2.1.4.1. Fizyolojik-kliniğe göre ağrı sınıflandırması	8
2.1.4.2. Süresine göre ağrı sınıflandırması	8
2.1.4.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflandırması	9
2.1.4.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflandırması	10
2.1.5. Ağrının komponentleri	11
2.1.6. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi	11
2.1.6.1. Ağrı reseptörleri	11

2.1.6.2. Ağrının kimyasal mediyatörleri.....	12
2.1.6.3. Ağrı oluşum mekanizmaları.....	12
2.1.6.4. Ağrı yolları.....	14
2.1.7. Patofizyolojik ağrı süreçleri.....	17
2.2. İnflamasyon.....	18
2.2.1. İnflamasyonun tanımı.....	18
2.2.2. İnflamasyonun sınıflandırılması.....	19
2.2.2.1. Akut inflamasyon.....	19
2.2.2.2. Kronik inflamasyon.....	19
2.2.3. İnflamasyonun önemli mediyatörleri.....	21
2.2.4. İnflamasyonun bulguları.....	22
2.2.5. İnflamasyon aşamaları.....	22
2.2.6. İnflamasyonun fizyopatolojisi.....	22
2.2.6.1. Vasküler Yanıt.....	23
2.2.6.2. Hücresel değişiklikler.....	23
2.3. Ağrının ve İnflamasyonun Farmakolojik Tedavisi.....	24
2.3.1. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ).....	25
2.3.2. Opioid analjezikler.....	26
2.3.3. Analjezik adjuvan ilaçlar.....	27
2.3.4. Glukokortikoidler.....	28
2.4. Siringik Asit.....	28
2.4.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	30
2.4.2. Biyosentez.....	30
2.4.3. Biyoyararlanım.....	30
2.4.4. Siringik asitin farmakolojik etkileri.....	31
2.4.4.1. Antioksidan aktivite.....	31
2.4.4.2. Antibakteriyel aktivite.....	32
2.4.4.3. Antikanser aktivite.....	32
2.4.4.4. Anti-diyabetik aktivite.....	33
2.4.4.5. Kardiyoprotektif aktivite.....	34
2.4.4.6. Hepatoprotektif aktivite.....	34
2.4.4.7. Nöroprotektif aktivite.....	35
2.4.4.8. Antiinflamatuvar aktivite.....	35

2.4.4.9. <i>Diğer farmakolojik aktiviteler</i>	36
3. GEREÇLER.....	37
3.1. Deney Hayvanları.....	37
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar.....	37
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	38
4. YÖNTEMLER.....	39
4.1. <i>In Vivo</i> Çalışmalar.....	39
4.1.1. İlaç uygulamaları.....	39
4.1.2. Motor aktivite testi.....	39
4.1.2.1. <i>Aktivite kafesi deneyleri</i>	39
4.1.3. Nosiseptif testler.....	39
4.1.3.1. <i>Kuyruk sıkıştırma testi</i>	39
4.1.3.2. <i>Kuyruk daldırma testi</i>	40
4.1.3.3. <i>Sıcak plaka testi</i>	40
4.1.3.4. <i>Asetik asit kıvrınma testi</i>	41
4.1.3.5. <i>Formalin testi</i>	41
4.1.4. İnflamasyon testi.....	41
4.1.4.1. <i>Karragenin ile indüklenmiş pençe ödem testi</i>	41
4.1.5. İstatistiksel analiz.....	42
4.2. <i>In Silico</i> Çalışmalar.....	42
4.2.1. Moleküler docking çalışmaları.....	42
4.2.2. Moleküler dinamik simülasyon çalışmaları.....	43
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	44
5.1. Aktivitemetre Testi Bulguları.....	44
5.2. Kuyruk Sıkıştırma Testi Bulguları.....	47
5.3. Kuyruk Daldırma Testi Bulguları.....	50
5.4. Sıcak Plaka Testi Bulguları.....	52
5.5. Asetik Asit ile İndüklenen Kıvrınma Testi Bulguları.....	55
5.6. Formalin Testi Bulguları.....	56
5.7. Karragenin ile İndüklenen İnflamasyon Testi Bulguları.....	59
5.8. Moleküler Docking Çalışmalarının Sonuçları.....	64
5.9. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışmalarının (MDS) Sonuçları.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72

KAYNAKÇA.....	75
EKLER.....	
ÖZGEÇMİŞ.....	



ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Ağrı ile ilişkili terimler.....	4
Çizelge 2.2. Ağrının sınıflandırılması.....	8
Çizelge 2.3. Nosiseptör çeşitleri.....	12
Çizelge 2.4. NSAİİ'lerin sınıflandırılması.....	25
Çizelge 2.5. Opioid analjezikler ve antagonistler.....	27
Çizelge 5.1. Siringik asit (50 ve 100 mg.kg ⁻¹) ve diklofenak'ın (20 mg.kg ⁻¹) asetik asit ile indüklenen kıvrınma testindeki % analjezi değerleri.....	55
Çizelge 5.2. Siringik asit (50 ve 100 mg.kg ⁻¹) ve morfin'in (10 mg.kg ⁻¹) formalin testinin her iki fazındaki % analjezi değerleri.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisine göre ağırlı uyaranların iletimi.....	7
Şekil 2.2. Ağırlı uyaranların üst merkezlere iletimi.....	13
Şekil 2.3. Transdüksiyon.....	13
Şekil 2.4. Akut ve kronik inflamasyonun özellikleri.....	20
Şekil 2.5. Ödem mekanizması.....	23
Şekil 2.6. Siringik asit'in doğal kaynakları.....	29
Şekil 2.7. Siringik asitin kimyasal yapısı ve 3 boyutlu görünümü.....	30
Şekil 5.1. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin ambulator aktivite sayıları üzerine etkisi.....	44
Şekil 5.2. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin yatay aktivite sayıları üzerine etkisi	45
Şekil 5.3. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin dikey hareket sayıları üzerine etkisi.....	46
Şekil 5.4. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin yürüme mesafeleri üzerine etkisi.....	46
Şekil 5.5. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi.....	48
Şekil 5.6. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi.....	48
Şekil 5.7. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi.....	49

Şekil 5.8. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi.....	50
Şekil 5.9. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi.....	51
Şekil 5.10. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi	52
Şekil 5.11. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi.....	52
Şekil 5.12. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi.....	53
Şekil 5.13. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi.....	54
Şekil 5.14. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin kıvrınma davranışlarının sayısı üzerine etkisi.....	55
Şekil 5.15. Formalin testinin birinci fazında kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi.....	57
Şekil 5.16. Formalin testinin ikinci fazında kontrol solüsyonu, 10 mg.kg ⁻¹ morfin, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi.....	57
Şekil 5.17. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi.....	60

Şekil 5.18. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi.....	60
Şekil 5.19. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi.....	61
Şekil 5.20. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi.....	62
Şekil 5.21. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg ⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg ⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg ⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 24 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi.....	62
Şekil 5.22. Siringik asit'in COX-1 enzimiyle 2D ve 3D olarak ilişkisi.....	65
Şekil 5.23. Siringik asit'in COX-2 enziminin aktif cebindeki 2D ve 3D pozları	66
Şekil 5.24. Siringik asit'in 5-LOX enziminin aktif cebindeki 2D ve 3D pozları	66
Şekil 5.25. Siringik asit-COX-2 (A1, B1, C1) ve siringik asit-5-LOX (A2, B2, C2) enzim komplekslerinin stabilite diyagramları	67
Şekil 5.26. Siringik asit-COX-2 enzim kompleksinin etkileşim diyagramları...	68
Şekil 5.27. Siringik asit-5-LOX enzim kompleksinin etkileşim diyagramları...	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2D	: İki boyutlu
3D	: Üç boyutlu
ANOVA	: Varyans analizi
AUC	: Eğri altında kalan alan
CGRP	: Kalsitonin genine bağlı nöropeptit
COX	: Siklooksijenaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GABA	: Gama-amino bütirik asit
IL	: Interlökin
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>i.p.</i>	: İntra peritoneal
L-NAME	: N-nitro-L-arginin metil ester
LOX	: Lipoksijenaz
LT	: Lökotrien
MDS	: Moleküler dinamik simülasyon
MPE	: Maksimum olası etki
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NSAII	: Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar
<i>p.o.</i>	: Per oral
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PDB	: Protein Data Bank
PG	: Prostaglandin
PGI ₂	: Prostatiklin
ROS	: Reaktif oksijen türleri
<i>s.c.</i>	: Subkütan
SG	: Substantia gelatinosa
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
TXA ₂	: Tromboksan A ₂
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WDR	: Geniş dinamik alan nöronları (Wide dynamic range)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polifenoller, meyve ve sebzelerde bulunan ve antioksidan etkileri bilinen bileşiklerdir. Polifenoller (flavonoidler, stilbenler, fenolik asitler ve lignanlar) arasında fenolik asitler, benzer yapısal özellikleri ve fonksiyonel grupları olan bileşenlerdir (Srinivasulu vd., 2018).

Siringik asit (4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoik asit); zeytin, hurma, kabak, üzüm, açai palmyesi gibi bazı bitkilerde, bazı baharatlarda, balda ve kırmızı şarapta bulunan fenolik bir bileşiktir (Srinivasulu vd., 2018). Günümüze kadar siringik asit'in antioksidan (Srinivasulu vd., 2018; Vo vd., 2020), antimikrobiyal (Shi vd., 2016), antikanser (Periyannan ve Veerasamy, 2018), antihiperglisemik (Muthukumaran vd., 2013; Srinivasan vd., 2014), antihipertansif (Kumar, Prahalthan ve Raja, 2012), antiendotoksik (Yunhai vd., 2003), kardiyoprotektif (Shahzad vd., 2019), hepatoprotektif (Itoh vd., 2010; Sabahi vd., 2020), renoprotektif (Rashedinia vd., 2021) ve anti-steatotik (Ham vd., 2016) etkileri olduğu bildirilmiştir.

Literatürde siringik asit'in santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkilerine ilişkin çeşitli araştırmalara da rastlamak mümkündür. Dalmagro ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar siringik asit'in antioksidan, nöroprotektif ve antidepresan-benzeri etkinlikler gösterdiğine işaret etmiştir (Dalmagro, Camargo ve Zeni, 2017). Daha sonra yapılan çalışmada ise söz konusu antidepresan-benzeri ve nöroprotektif etkide PI3K/Akt/GSK-3 β sinyal yolağının rol oynadığı rapor edilmiştir (Dalmagro vd., 2019). Siringik asit tedavisinin oksidatif stresi ve nöronal dejenerasyonu azalttığı ve serebral iskemi (Güven vd., 2015; Cao vd., 2016) ve spinal kord iskemi/reperfüzyon (Tokmak vd., 2015; Tokmak vd., 2017) hasarlarında nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir. Siringik asit'in farmakolojik etkilerinin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin ve probenesid (MPTP/p) ile indüklenen deneysel Parkinson hastalığı modeli üzerinde araştırıldığı bir çalışmada, bu fenolik bileşiğin hayvanların davranışsal ve nörokimyasal parametrelerini anlamlı ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Siringik asit'in Parkinson'lu hayvanlarda azalmış olan tirozin hidroksilaz enzimi, dopamin transportörü ve veziküler monoamin transportörü-2 ekspresyonlarını artırdığı; ayrıca oksidatif stresi ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Rekha, Selvakumar ve Sivakamasundari, 2014). Nitekim, siringik asit'in nöroprotektif, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle Parkinson hastalığı'nın ilerlemesini

yavaşlattığı 6-hidroksidopamin ile indüklenen deneysel Parkinson hastalığı modeli üzerinde de gösterilmiştir (Güzelad vd., 2021).

Siringik asit'in, subkronik deltametrine maruz bırakılan sıçanlarda bozulan bilişsel ve lokomotor fonksiyonları iyileştirdiği, antioksidan, antiapoptotik ve hipokampal doku hasarları üzerine koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Ogut vd., 2019). Aynı çalışma grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada, siringik asit'in hipokampal dopamin seviyelerini artırdığı ve böylece tanıma belleğini ve kısa süreli belleği destekleyebileceği ileri sürülmüştür (Ogut vd., 2020). Streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlara uygulanan siringik asit'in hayvanların motor performanslarını, öğrenme ve bellek parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Rashedinia vd., 2020). Bu fenolik bileşiğin alüminyum klorid ile Alzheimer hastalığının indüklendiği sıçanlarda bozulan bilişsel ve lokomotor fonksiyonları iyileştirdiği, nöroinflamasyonu azalttığı ve nöroprotektif etki gösterdiği rapor edilmiştir (Zhao vd., 2020). Siringik asit'in ayrıca iyoasetamid ile indüklenen hepatik ensefalopati modelinde hayvanlarda oluşan davranışsal bozuklukları düzelttiği; antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Okkay vd., 2022).

Bu tez çalışmasında, siringik asit'in SSS üzerine olan etki potansiyelinden hareketle, antinosiseptif etkinliğinin incelenmesi planlanmıştır. Ayrıca siringik asit'in inflamasyona karşı etkinlik potansiyelinden hareketle, bu fenolik bileşiğin karragenin ile indüklenen inflamasyona karşı olası antiinflamatuvar etkinliğinin de araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1. Ağrının tanımı

Ağrı kelimesi; Latince’de ‘poena’ (pain) olarak adlandırılmış olup anlam olarak ceza, intikam, işkence kavramlarını içermektedir.

Günümüze kadar ağrıya yönelik birçok tanım yapılmıştır:

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağrıyı; duysal, fizyolojik, bilişsel, duygusal, davranışsal ve ruhsal bileşenleri olan çok boyutlu bir olgu olarak tanımlar. Duygular (duygusal bileşen), ağrıya verilen davranışsal tepkiler (davranışsal bileşen), inançlar, tutumlar, ağrı ve ağrı kontrolü ile ilgili ruhsal ve kültürel tutumlar (bilişsel bileşen) ağrının tecrübe şeklini değiştirerek (duysal bileşen) hoş olmayan bir bileşkeyle beyni uyarır (fizyolojik bileşen) (WHO, 2011).
- Ağrı, bireylerin acil bakıma ihtiyaç duymasının en öncelikli sebebidir (Wheeler vd., 2010).
- Ağrı, kişinin tüm hayatını etkilerken başkaları tarafından algılanamayan, öznel ve hoş olmayan bir durumdur. Ağrı evrensel bir özellikte olup çoğu kişi tarafından deneyimlenmektedir. Bununla birlikte, ağrı çoğu zaman tam olarak anlaşılamamakta ve etkili bir şekilde tedavi edilememektedir (Berman, Snyder, Frandsen ve 2016; Eti-Aslan, 2014; Taylor vd., 2011).
- Ağrı duyusu temelde patolojik süreçler veya doku zedelenmesi sonucunda oluşmakla birlikte bunların haricinde de ağrı duyusu hissedilebilir. Patolojik süreçler veya doku zedelenmesi haricinde ağrı duyumu, ağrının emosyonel temelli oluşabileceğini ispatlar (Raj, 2000). Hasta bir hissi ağrı olarak belirtiyorsa, doktor da bu hissi ağrı olarak kabul etmelidir. Bu hissi doku zedelenmesi ile birlikte oluşan ağrı hissinden ayırt etmek imkânsızdır (Raj, 2002).
- Ağrı her zaman subjektif bir duygu olup, çok yönlü bir tecrübedir. Psikolojik, ruhsal, dinsel, nörofizyolojik, kültürel, biyokimyasal, bilişsel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Ağrının algılanması; motivasyonel farklılaşmalar ve hoşnut olmama duyusu; ağrıya bağlı korku, anksiyete ve farkındalık oluşumu bu etkenler

sonucunda olur (Loeser ve Melzack, 1999). Bu yüzden ağrının; tanımlanması, sınıflandırılması ve tedavisi bir hayli zordur (Erdine, 2002).

İnsanlar ağrı tecrübesini, hayatları boyunca maruz kaldıkları ağrılı uyaranlarla edinir (Clark vd., 2005; Cousins ve Akut, 2006). Ağrının değerlendirilmesinde kişiler arasında farklı yanıtlar alınabildiği gibi aynı bireyde farklı zamanlarda da değişkenlik olabilmektedir. Ağrı şiddetinin sayısal değerlere dönüştürülmesi de karşımıza farklı bir zorluk olarak çıkar. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı tarifini ve şiddetini esas almak gerekir (Tüzüner, Aşık ve Yılmaz, 2010).

Ağrı ile ilişkili terimler **Çizelge 2.1**'de sıralanmıştır.

Çizelge 2.1. Ağrı ile ilişkili terimler (Kutsal vd., 2005)

Allojeni	Normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarının ağrılı ortaya çıkarması
Analjezi	Normalde ağrı oluşturan bir uyarının ağrılı ortaya çıkarmaması
Anestezi	Ağrı dahil tüm duyunun hissedilememesi hali
Anestezi dolorosa	Duyu kaybı olan bölgede ağrı hissi
Dizestezi	Uyan ile ya da uyansız olarak ortaya çıkan nahoş bir duyum
Hiperaleji	Zararlı uyaranlara karşı verilen abartılı reaksiyon
Hiperestezi	Uyarana karşı artmış reaksiyon
Hiperpati	Tekrarlayan bir uyarana karşı giderek artan tepki verme şeklinde ortaya çıkan bir duyarlılık hali
Hipoaleji	Ağrılı uyaranlara karşı azalmış reaksiyon
Hipoestezi	Özellikle bası ve ısıya karşı azalmış cilt duyarlılığı
Kozalji	Periferik sinir hasarlarında görülen devamlı tarzda yanıcı ağrı
Nöralji	Bir spinal veya kranial sinirin dağılım alanında görülen; tekrarlayıcı, şiddetli ve genellikle ilgili cildin uyanması ile başlayan bir ağrı
Parestezi	Belirli bir bölgede herhangi bir uyan olmadan, spontan olarak iğnelenme, kanıcalanma veya uyuşma hissedilmesi
Radikülopati	Bir veya birden fazla sinir kökünün anormal fonksiyonu

2.1.2. Ağrının tarihçesi

İnsanlığın tarihi kadar eski olan ağrıyı, Democritus (MÖ 460-362) “Keskin partiküllerin/atomların normal atomlara çarpması ile ortaya çıkan rahatsızlık” olarak tanımlayarak ilk ağrı teorisini oluşturmuştur. Ağrı bilimi olarak ifade edilen algoloji sözcüğünün kelime kökeni olan algos (ağrı) Hipokrat tarafından kullanılmıştır. İbn-i Sina (MS 980-1037) “Kanun” adlı eserinde ağrı ile ilgili konulara genişçe yer vermiş ve ağrıyı “Bedene zararlı olanı hissetmektir” olarak tanımlamıştır. Erken modern çağda özellikle 16. yüzyılın sonları ve 17. yüzyılın başlarında yaşayan Descartes, ağrının çok ince lifler

aracılığıyla beyne ulaştığını iddia etmiştir. Bell (1811) ve Magendie (1822) spinal kord arka köklerinin fonksiyonlarını açıklamışlardır. 1848’de ağrının dokunma ve diğer duylardan farklı liflerle iletildiğini varsayan “Spesifite Teorisi” Sciff tarafından şekillendirilmiştir.

Tarihte ağrı ile ilgili bazı önemli gelişmeler şöyle sıralanabilir;

- Ağrı ile ilgili bilinen ilk kayıtları Mısır ve Pers dokümanlarında, Babillerin tabletlerinde, Mayaların kitabelerinde bulmak mümkündür (Loeser, 2001). M.Ö. 2000’li yıllarda *Papaver somniferum*’un ağrı kesici etkisi Asurlar ve Babiller tarafından bilinmekteydi. Ondokuzuncu yüzyıl ve daha öncesinde kullanılan analjeziklerin başında *Papaver somniferum* (afyon) gelmektedir.
- Hipokrat (M.Ö. 460-360), ağrı kesici olarak afyon, mandragora, köknar ağacı gibi bitkileri kullanmıştır.
- Ağrı Latince’de “algos” kelimesinden türemiştir. Algoloji terimindeki “algos” ilk kez Hipokrat’ın yaşadığı yer olan Kos’taki tıp okulunda kullanılmıştır (Çeliker, 2005).
- İbn-i Sina (980-1037) ‘Kanun’ adlı eserinde, ağrının fizyolojisinden ve tedavi yöntemlerinden uzunca bahsetmiştir (Hatemi, 1997).
- Sertürner, 1806 yılında morfin’i opium alkaloidlerinden izole etmiştir.
- Horace Wells isimli diş hekimi, 1844 yılında azot protoksit koklayarak dişini ağrı hissi olmadan çektirmiştir.
- Lokal anestezi uygulamalarının ilki 1884 yılında Caris Koller tarafından göze kokain damlatılarak gerçekleştirilmiştir.
- 1897 yılında bir kimyacı olan Felix Hoffman, asetilsalisilik asit’i (aspirin) üretmiştir (Erdine, 2007).
- 1965 yılında Melzack ve Wail tarafından, ağrı mekanizmasını tanımlayan kapı-kontrol teorisi yayınlanmıştır.
- Behar ve arkadaşları, epidural morfin uygulamasını 1979 yılında başlatmışlardır (Paksoy, 2007; Menten, 2000).

2.1.3. Ağrı teorileri

Ağrı hakkında şimdiye kadar nörofizyolojik, psikolojik ve sosyal araştırmaların katkılarıyla çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Günümüzde en fazla bilinen ve kabul gören teoriler; “kapı kontrol teorisi” ve “endorfin teorisi”dir (Yava, 2004; Summers, 2000).

2.1.3.1. Patern teorisi

Aristo, ağrıya yönelik ilk teoriyi oluşturmuştur (Dikmen, 2016). Bu teoriye göre, ağrı hissinin oluşması için impuls omuriliğe girdikten sonra uyarı birikmelidir.

2.1.3.2. Spesifite teorisi

Frey, modern spesifite teorisini ileri sürmüştür. Duyuların kendilerine özel reseptörlerinin olduğunu ifade etmiştir (Dikmen, 2016).

2.1.3.3. Pattern (kalıp, model) teorisi

Uyaranın süresi ve stimülasyonların toplamının ağrı duyusunun son ve önemli belirleyicisi olduğu Goldscheider tarafından ileri sürülmüştür (Dikmen, 2016).

2.1.3.4. Endorfin teorisi

Endorfinler, beyin ve omurilikteki opioid reseptörlere morfin gibi bağlanarak ağrı uyaranlarının geçişini ve bu uyaranların algılanma eşiğine ulaşmasını engellerler (Yava, 2004; Demir, 2008). Bu teori, ağrının algılanması ve analjezi ihtiyacının, kişiler arasında farklılık göstermesinin nedeninin anlaşılmasını sağlamıştır (Yava, 2004; Savaş, 2011; Demir, 2008; Kozier vd. 2008).

Non-farmakolojik ağrı tedavileri (masaj, müzik vb.) bu teori üzerine kuruludur. Derinin uyarılması vücudun endorfin salınımını artırır. Kubsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, derisi uyarılan hastaların ağrılarının ciddi miktarda azaldığı, kalp hızlarında ve kan basınçlarında düşme olduğu gözlemlenmiştir (Kozier vd., 2008; Kubsch, Neveau ve Vandertie, 2001).

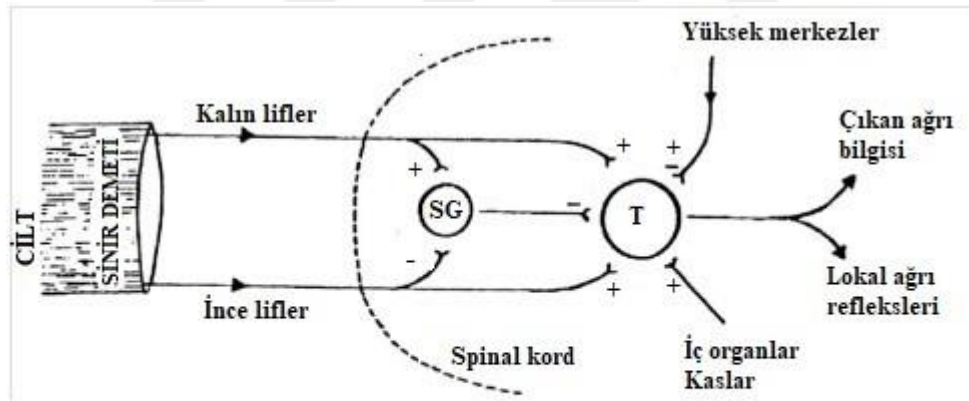
2.1.3.5. Kapı kontrol teorisi

Melzack ve Wall tarafından 1965 senesinde öne sürülen bu teori ile birlikte ağrı sürecinde SSS'nin rolü önem kazanmıştır (Yava, 2004; Aydın, 2002; Demir, 2008; Öztürk, 2006; Doherty, 2007). Bu teoriye göre ağrının varlığı ve kuvveti sinirsel uyarıların iletimiyle bağlantılıdır (Erden, 2019 ve Eti-Aslan, 2014).

Kapı kontrol teorisinde; duyuşal bilginin üretimi, spinal korda (omurilik) ulaşımı, omurilikten SSS'deki daha üst merkezlere iletimi ve üst merkezlerden ulaşan uyarıların omurilikte işlenen duyuşal bilgiyi nasıl etkilediği açıklanır. Teoriye göre periferik sinir sistemi, uyarının çeşidine göre değişik tip ve fiziksel yapıya sahip duyuşal reseptörleri gerektiği gibi aktive eder.

Ağrı yollarının birincil nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine farklı seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların en önemlileri II., III. ve V. laminalardır. II. ve III. laminalardaki küçük hücreler substantia gelatinosa'yı (SG) oluşturmaktadır. Burada ciltten gelen afferent liflerin büyük çoğunluğu sonlanmaktadır. Bu hücreler sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu V. laminadaki transmisyon hücrelerini frenleyerek V. laminaya iletilecek uyarıyı düzenlemektedir. SG hücreleri uyarıldığında frenleyici etki artarken, bu hücreler inhibe edildiğinde frenleyici etki azalmaktadır (Güzeldemir, 2000).

Şekil 2.1'de kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi bulunmaktadır. Kapı, kalın ile ince liflerin aktivitelerine göre kontrol edilir. Kalın lifler (β) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe ederken (kapı kapanır), ince lifler ($A\delta$ ve C) SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırırlar.



Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi

Ağrı iletimindeki en önemli görev transmisyon hücreleridir. Kalın lifler (dokunma ve ısı duyularını taşır), transmisyon hücrelerini de SG'yi de uyarır. Uyarılmış olan SG hücreleri, transmisyon hücrelerini inhibe eder. Bu yüzden transmisyon hücrelerinin doğrudan uyarılması uzun sürmez. İnce lifler (ağrılı uyarıları taşıyan) SG hücrelerini inhibe edip transmisyon hücrelerini uyarır ve bu uyarılar daha şiddetli ve uzun süreli olur. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi,

bu teörinin doğrudan sonucu olup, amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyarıları artırmaktır. Kalın liflerle iletilen uyarıların bir bölümü dorsal kolonda ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yolla ağrının niteliği, yeri, uyarının büyüklüğü ile ilgili net bilgiler oluşur (Güzeldemir, 2000).

2.1.4. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Ağrı sınıflandırması genel olarak **Çizelge 2.2**'deki gibi yapılır (Erdine, 1993):

Çizelge 2.2. Ağrının sınıflandırılması (Erdine, 1993)

Fizyolojik-Kliniğine Göre Sınıflandırma	Fizyolojik ağrı, Klinik ağrı
Süresine Göre Sınıflandırma	Akut ağrı, Kronik ağrı
Kaynaklandığı Bölgeye Göre Sınıflandırma	Somatik ağrı, Visseral ağrı, Sempatik ağrı
Mekanizmalarına Göre Sınıflandırma	Nosiseptif ağrı, Nöropatik ağrı, Deafferentasyon ağrısı, Reaktif ağrı, Psikosomatik ağrı

2.1.4.1. Fizyolojik-kliniğe göre ağrı sınıflandırması

Fizyolojik ağrı doku hasarına sebep olabilecek büyüklüğe yakın fakat belli bir inflamasyon veya sinir harabiyetine neden olmaksızın ortaya çıkan; bası, yanma, sıcak, soğuk şeklinde olan ve hissedildikleri seviyenin üstünde ağrı oluşturan etmenlerin sebep olduğu bir duyu şeklidir (Kayhan, 2004). Vücudu zararı olabilecek etkenlerden korumayı sağlayan bir uyarı sistemidir.

Klinik ağrıda çok sayıda fizyopatolojik süreç rol oynar. Duyarlılık artar ve düşük şiddetli uyarı ile ağrı oluşur.

2.1.4.2. Süresine göre ağrı sınıflandırması

2.1.4.2.1. Akut ağrı: Olumsuz kimyasal, termal veya mekanik bir uyarıya, travma veya akut hastalığın da eşlik edebildiği normal, tahmin edilen fizyolojik tepki olarak tanımlanabilir (Carr ve Goudas, 1999). Şiddetli ve ani başlangıçlı, 3 aydan kısa süren, nosiseptif özellikte, doku hasarı ile başlayıp, iyileşme sırasında azalarak yok olan ağrı çeşididir (Erdine, 1993). Akut ağrı hastalık veya sendrom değil semptomdur. En fazla görülen akut ağrı çeşitleri; posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrılardır (Cousins,

1994). Akut ağrı, dünyada en sık görülen ağrı çeşididir. Akut ağrı aynı zamanda acil servis ziyaretlerinin üçte ikisinden daha fazla bir kısmını oluşturur (Cordell vd., 2002).

2.1.4.2.2. Kronik ağrı: Akut hastalık ya da yaralanma sonucunda oluşur ve 3-6 ay arasında sürekli tekrar eder (Treatments, 2011). Yaralanma ya da doku zedelenmesi haricinde kendiliğinden de meydana gelebilir. Stres, duyuşal ve çevresel etmenler ağrının şiddetini ve süresini artırabilir. Kronik ağrı tedavi bittikten sonra da devam edebilir. Akut ağrılar da kronik ağrıya dönüşebilir (Ferrante ve Vadebonconer, 1993). Çoğunlukla nöropatik özellik gösteren komplike bir tablodur. Depresyon, kilo ve libido azalması benzeri belirtiler ile seyreder (Erdine, 2000 ve Kayhan 2003). Kas-iskelet sistemi hastalıkları, kronik viseral bozukluklar, periferik sinir lezyonları, sinir kökleri ya da dorsal sinir ganglionundaki lezyonlar (diyabetik nöropati, kozalji, fantom ekstremité ağrısı ve postherpetik nevralji), SSS lezyonları (inme, spinal kord yaralanması ve multipl skleroz) ve kanser ağrısı en çok karşılaşılan kronik ağrılardır (Butterworth, Mackey ve Wasnick, 2015).

Akut ağrı semptom, kronik ağrı ise sendrom olarak değerlendirilir (Erdine, 2000; Erdine, 2003; Aydın, 2002).

2.1.4.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflandırması

2.1.4.3.1. Somatik ağrı: Ani başlangıçlı, kolay lokalize olabilen, keskin, batma ve zonklama şeklinde olan ve duyuşal liflerle taşınan ağrılardır. Somatik ağrı, yüzeysel ve derin olmak üzere iki çeşittir.

2.1.4.3.2. Visseral ağrı: İç organların ya da kılıflarının hastalığı/fonksiyon bozukluğundan kaynaklıdır (Aydın, 2002; McCaffery ve Pasero, 1999). Visseral ağrılı uyarılar, otonom sinir sistemine ait afferent yollarla taşınırlar (Aydın, 2002). Çoğunlukla künttür, yavaşça artar, kolay lokalize edilemez ve ağrının yansıma alanları bulunur (miyokard kaynaklı ağrının sol kola yayılması gibi). Aynı şekilde her organa özgü deri bölgelerinde hipersensitivite bulunur (Schaible ve Richter, 2004). Kimyasal uyarılar, organların ani gerilmesi, kan akımının azalması gibi faktörler visseral ağrı sebebidir (Aydın, 2002). Visseral ağrı; gerçek lokalize, lokalize parietal, yansıyan visseral ve yansıyan parietal olarak dört gruba ayrılır.

2.1.4.3.3. Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin içinde olduğu/tutulduğu ağrılardır. Esas hastalık geçtikten uzun süre sonra başlar ve şiddeti sürekli yükselir. Deri hassas ve

soğuktur. Soğuk ortamda ve geceleri ağrının şiddeti daha da fazla yükselir. Yanma (kozalji) tarzındadır. Kompleks rejyonel ağrı sendromu ile damar kökenli ağrılar, bu tip ağrıya örnektir (Raja, Meyer ve Campbell, 1988).

2.1.4.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

2.1.4.4.1. Nosisseptif ağrı: Doku zedelenmesi ile ağrının algılanması arasında gerçekleşen karmaşık elektrokimyasal olaylar bütününe nosisepsiyon denir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (Raj, 2000).

2.1.4.4.2. Nöropatik (non-nosisseptif) ağrı: Sinir sistemi lezyonunun/fonksiyon bozukluğunun neden olduğu ağrıdır. Travma ya da metabolik bir hastalık neticesinde periferik sinirlerde oluşan ağrıdır. Santral kökenli olan nöropatik ağrı önceleri psikojenik olarak değerlendirilmiştir (Aydın, 2002). Disk hernisinde olduğu gibi mekanik bir travma veya diyabetik nöropatilerdeki gibi salınan birbirinden farklı metabolitlerin sinir dokusunu etkilemesi nöropatik ağrıya sebep olabilir. Karıncalanma, yanma ve elektrik çarpması tarzı hisler oluşturur. Sürekli bir uyarı yoktur. Tekrarlı uyarılar ağrının daha da artmasına sebep olur. Tedavide bazı antidepresanlardan, antiepileptiklerden ve bazı opioid ilaçlardan yararlanılır (Schaible ve Richter, 2004; Erdine, 2003).

2.1.4.4.3. Deafferentasyon ağrısı: Somatosensoryal uyarıların SSS'ye iletiminin kesilmesi sebebiyle oluşur. Nöroleptik ağrı olarak da isimlendirilen bu ağrı tipi daha çok yanıcı özelliktedir (Erdine, 2007). Duysal kaybın olduğu bölgededir. Ampütasyon sonrası meydana gelen fantom ağrısı örnek olarak gösterilebilir. İlk aylarda tedavi edilmezse geçmeyen inatçı ağrılara sebep olabilir (Erdine, 2003).

2.1.4.4.4. Reaktif ağrı: Vücudun motor ve sempatik afferentlerinin refleks aktivasyonu ile nosisseptörlerin uyarılmasının ardından oluşur. En çok karşılaşılanı halk arasında kulunç olarak bilinen myofasial ağrıdır.

2.1.4.4.5. Psikojenik ağrı: Organik bir sebep olmadan oluşan ya da var olan organik lezyonla süre ve şiddet açısından orantısız derecede abartılmış ağrı şeklidir (Raja, Meyer ve Campbell, 1988). Hastaya psikolojik destek sağlanır ve gerekirse medikal tedavi uygulanır (Schaible ve Richter, 2004).

2.1.5. Ağrının komponentleri

Ağrı duyusunun oluşması, algılanması ve bu duyuya karşı verilen tepkiler ağrının komponentleridir. Ağrı, vücudu koruyucu görevini, istemli ya da istem dışı motor cevaplar aracılığıyla gerçekleştirir (Ülgen, 2019).

Ağrıyan yeri korumak, belli bir duruş sergilemek, sızlanma ve benzeri tepkiler ve davranışlar istemli yanıt örnekleridir. Ağrının istemsiz (otonom) tepkileri; kaslar, damarlar, iç organlar ve hormonlar ile oluşur (Kayhan, 2004).

2.1.6. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi

“Nosisepsiyon”; Latince’de zarar/yaralanma anlamına gelen *nosi*’den türemiştir ve travmatik ya da noksiyus uyarılara nöral yanıtları tanımlar. Dokularda hasara neden olan uyarılara “noksiyöz uyarılar” denir. Doku zedelenmesi ile ilgili veri sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu neticesiyle meydana gelen uyarıların periferden kortekse iletimi sürecindeki elektrokimyasal olaylar bütününe “nosisepsiyon” adı verilmektedir. Ağrı nosisepsiyon ile oluşan algı biçimi olup; tüm nosiseptif uyarılar ağrı oluştururken, her ağrı nosisepsiyondan meydana gelmeyebilir (Ertekin, 1993; Woolf ve Chong, 1993; Sinatra vd., 1992). Hastalar noksiyus uyarı olmaksızın da ağrıyı hissedebilir (Raj, 1993; Woolf ve Chong, 1993; Morgan, 2004).

2.1.6.1. Ağrı reseptörleri

Nosiseptörler; ağrılı uyaranlara karşı duyarlı, çıplak ve serbest sinir uçlarıdır (Esener, 1997). C lifleri ve Aδ liflerinin sonlandığı reseptörlerdir. Yoğun olarak ciltte bulunmakla birlikte eklem kapsülü, periost, periton, plevra, tendonlar, organ ve kaslarda da yer alırlar.

Nosiseptörler mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılarla aktive olurlar. Temel fonksiyonları gelen uyarıları depolarizasyona dönüştürüp aksiyon potansiyellerini oluşturmaktır. Aksiyon potansiyelleri periferik bölgeden SSS’ye iletilir (Miller 2010; McCleskey ve Gold, 1999).

Nosiseptörler, ağrının algılanmasının yanı sıra düzenleyici işlevleri de gerçekleştirirler (Kruger, 1988; McMahon ve Koltzenburg, 1990).

Nosiseptör çeşitleri **Çizelge 2.3**’de sunulmuştur (Rosenquist, 2015):

Çizelge 2.3. *Nosiseptör çeşitleri (Rosenquist, 2015)*

I) Kimyasal ve mekanik hasarı algılamalarına göre:
a) Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: Aδ liflerinden oluşur.
b) Polimodal nosiseptörler: Aβ ve C liflerinden oluşurlar. En çok görülen ağrı reseptörleridir.
c) Sessiz nosiseptörler: Yalnızca inflamasyona cevap verirler.
II) Yerleşim yerlerine göre:
a) Somatik nosiseptörler: Membranlar ve subkutanöz dokularda yer alır ve iyi lokalize olurlar. Keskin, oyulma, batma veya yanma tarzında ağrıya neden olabilmektedirler.
b) Visseral nosiseptörler: İç organlarda bulunan, genellikle inflamasyon ve iskemiye yanıt veren sessiz, polimodal nosiseptörlerden oluşur.
c) Kütanöz nosiseptörler

2.1.6.2. Ağrının kimyasal mediyatörleri

Dorsal boynuz hücrelerinde ağrı sinyallerinin iletilmesinde temelde glutamat ve nöropeptitler rol oynarlar. Glutamat, Aδ liflerinin terminal kısımlarından salıverilir ve dorsal boynuzda bulunan projeksiyon hücrelerinde depolarizasyon oluşturur. Nöropeptitler ise C liflerinin eksitasyonu sonucu, projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun süreli depolarizasyon oluşturan nöromediyatörlerdir (Preble, 1992; Erdine, 1993; Erdine, 2000). Başlıca nöropeptidler P maddesi, kolesistokinin ve kolesistogenin geni ile ilişkili peptit ve nörokinin A'dır (Ertekin, 1993).

2.1.6.3. Ağrı oluşum mekanizmaları

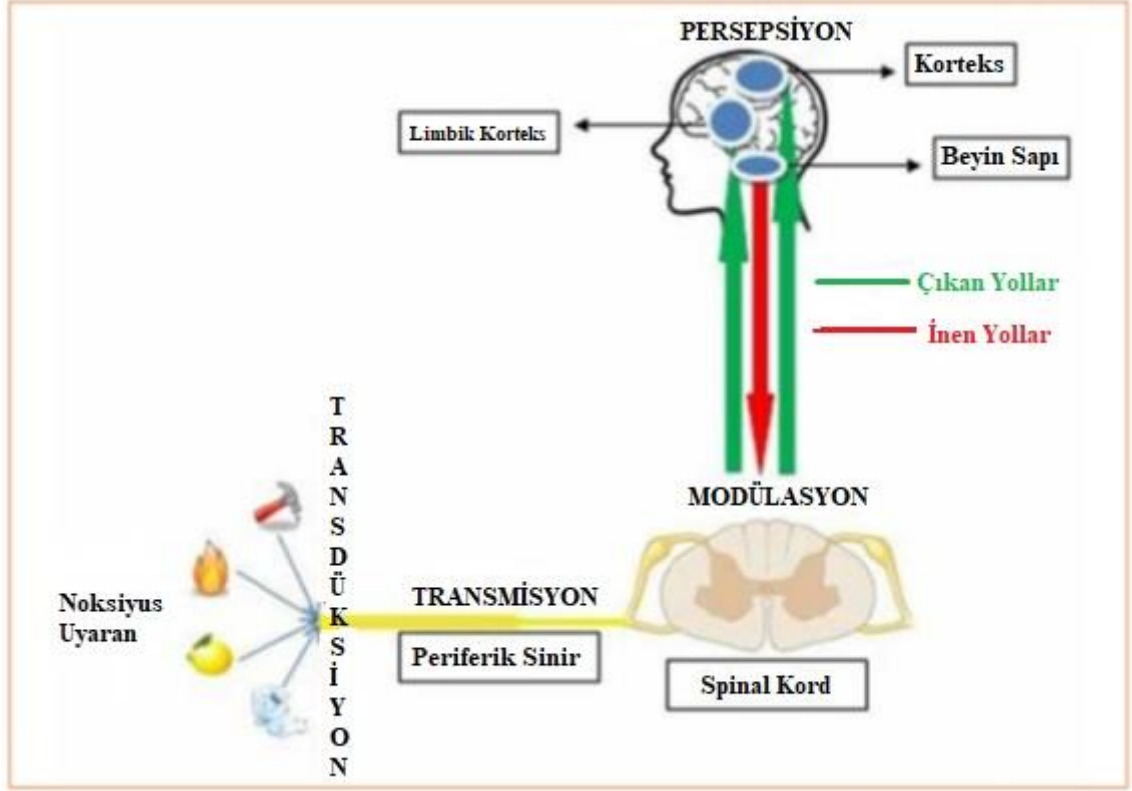
Periferdeki bir uyarının ağrı olarak kabul edilebilmesi için 4 çeşit fizyolojik aşamayı tamamlaması gerekmektedir. Bunlar transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (**Şekil 2.2**).

2.1.6.3.1. Transdüksiyon (dönüşüm): Nosiseptörler uyarıldığı zaman voltaj bağımlı Na⁺ kanalları aktifleşir, hücre içine Na⁺ girer ve böylece depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşur. Enerjinin dönüşümüdür. Ağrılı uyarının periferik sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır (**Şekil 2.3**).

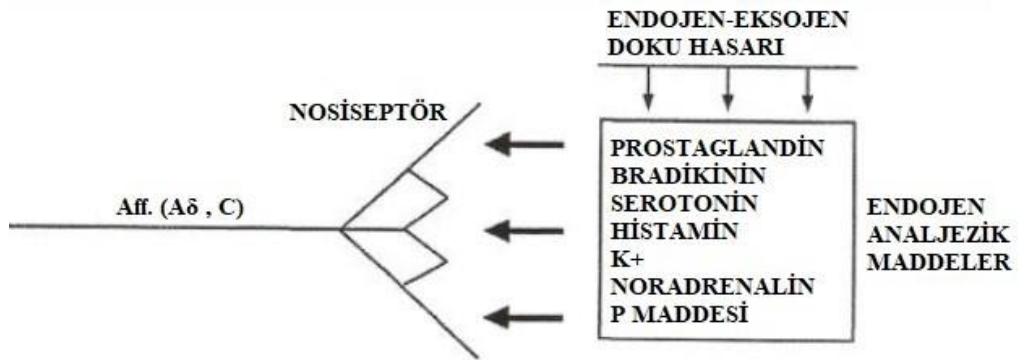
2.1.6.3.2. Transmisyon (iletim): Nosiseptörler tarafından alınan ağrı bilgisinin periferden santrale iletilmesidir (Aldemir, 2000). Nosiseptif uyarılar üst merkeze Aδ ve C lifleriyle transfer edilir. Aδ ve C lifleri sadece cilt ve cilt altı bileşenlerin değil viseral organların uyarılarını da taşımaktadır (Kandel, 2000). Her bir primer afferent nöronun bir aksonu innerve ettiği periferik dokuda, öteki ise omuriliğin dorsal boynuzundadır.

2.1.6.3.3. Modülasyon: Genellikle spinal kord düzeyinde gerçekleşir. Kapı kontrol teorisinden önce omurilik yalnızca ara durak olarak değerlendirilmiştir. Bu teori ile ağrı

uyarısının spinal kord'da ciddi bir engel ile karşılaştığı görülmüştür. Engel aşılabılırsa ağrılı uyarı daha üstteki merkezlere iletilmektedir (Erdine, 2007). Ağrı uyarısı omurilikte değişerek üst merkezlere iletilir (Erdine, 2000).



Şekil 2.2. Ağrılı uyarıların üst merkezlere iletimi



Şekil 2.3. Transdüksiyon (Erdine, 2002)

2.1.6.3.4. Persepsiyon (algılama): Çıkan spinal yollar vasıtasıyla omuriliğin arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duyuşal kortekse iletilen uyarılar bu aşamada ağrı

olarak algılanır (Erdine, 2002). Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik yolaklardır (Aldemir, 2000).

Ağrı uyarısı hipotalamusa iletildiğinde kabaca, parietal kortekse vardığında ise tam olarak algılanır (Yücel, 2004).

2.1.6.4. Ağrı yolakları

Ağrılı uyaranlar periferden serebral kortekse üç sıra afferent sensoryal nöron grubu aracılığı ile taşınmaktadır (Morgan ve Mikhail 2015).

2.1.6.4.1. Birinci sıra nöronlar

Vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında birinci sıra nöronların hücre gövdeleri bulunur. Primer afferent nöronların bir ucu periferik dokularda innerve ettiği kısımlara uzanarak periferik nosiseptörleri oluşturur. Periferik afferent nöronların diğer ucu ise ikinci sıra nöronlar ile sinaps yapmak için spinal korddaki dorsal boynuzda uzanır (Morgan, 2004; Önal, 2004; Felten ve Józefowicz, 2003).

Periferik nosiseptörler aracılığıyla ağrılı uyarının algılanması sonucunda uyarı, A δ ve C lifleriyle spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır, SG'deki ikinci sıra ağrı nöronu aksonları omurilik düzeyinde kontralateral tarafa geçerek omurilik beyaz cevherinin anterolateral funikulusunda seyreden iki çıkıcı yolak oluşturur. Bazı uyaranlar ise anterior ile anterolateral boynuzdan girerek segmental spinal refleks yanıtı başlatırlar (iskelet kaslarında tonus artışı, frenik sinir fonksiyonunun baskılanması, gastrointestinal sistem motilitesinin azalması). Suprasegmental ve kortikal yanıtlar sonucunda ise ağrı algılanması gerçekleşir (İnan, 2014; Miller, 2010; Kayaalp, 2012; Schofield ve Drago, 2005).

C lifleri: Bu liflerde miyelin kılıf yoktur. Uzunlukları 0.23-1.5 μ m'dir. Kimyasal, termal ve mekanik uyaranlara yanıt verirler. Çok farklı şekilde uyarılmaları sebebiyle polimodal lifler olarak tanınmaktadırlar. İletim yavaştır (Schofield ve Drago, 2005). Periferik reseptörlerden ağrı büyük oranda miyelinsiz C lifleri ile taşınmaktadır. C lifleri genellikle sızılı şeklinde nitelendirilen uzun süreli ağrıya aracılık eder (Miller, 2010; Apfelbaum vd., 2003). Bu liflerin olası nöromediyatörleri; P maddesi, glutamat, kalsitonin genine bağlı nöropeptit (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptitlerdir (Wittels vd., 1997).

Aδ lifleri: Uzunlukları 1.5-2 µm'dir. Miyelinli olmaları sebebiyle iletim çok hızlıdır. Güçlü, keskin, batıcı ve lokalize ağrılara aracılık ederler. Yalnızca mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Ağrı duyusu öncelikle Aδ lifleriyle meydana gelir sonrasında ise C lifleri aracılığıyla iletilir. Ciltte Aδ ve C lifleri, iç organlar ve kaslarda ise C lifleri daha yoğun bulunurlar (Wittels vd., 1997).

Primer afferent nöronlarla omuriliğe ulaşan uyarın, aynı segmentteki anterolateral boynuz sempatik sinirleri uyararak sempatik refleksi, ön boynuzdaki motor nöronları uyararak motor refleksi sebep olur ve nosiseptif uyarının segmental refleks yanıtı oluşur. İkinci sıra nöronlar ile de çoğunlukla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar (Stucky, Gold ve Zhang, 2001).

2.1.6.4.2. İkinci sıra nöronlar

Katmanlı yapıdaki dorsal boynuz kökleri lamina VI'ya kadar uzanır (Schofield ve Drago 2005). C lifleri lamina II'de, Aδ lifleri lamina I'de, mekanoreseptörler lamina III ve IV'de son bulur. Dorsal boynuzda bilgi aktarımı geniş dinamik alan nöronları (WDR) ve nosiseptif spesifik nöronlar ile ikinci sıra nöronlar arasında gerçekleşir (Hudspith vd., 2006).

Nosiseptif spesifik nöronlar: Lamina I'de yoğun olarak yer alırlar. Aδ ve C lifleri ile uyarılan nöronlardır. Zarar verici ve yüksek eşikli uyarılara selektif yanıt verirler (Aydın, 2002; Hudspith vd., 2006; Yağcı ve Saygın, 2019).

Geniş dinamik alan nöronları (wide dynamic range) (WDR): Çoğunlukla lamina V ve etrafında, bir miktar da lamina I'de yer alırlar. Nosiseptörlerden ve düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan nöronlardır. Düşük seviyedeki dokunsal uyarıda ağrı sinyali oluşmaz (Hudspith vd., 2006; Yağcı ve Saygın, 2019).

Nosiseptif spesifik nöronlar yalnızca noksiyöz uyarıları, WDR nöronlarıysa noksiyöz ve non-noksiyöz afferent uyarıları algırlar (Cousins, 1994; Wall ve Melzac 1994). Gelen uyarılar SSS'ye çıkıcı ağrı yolları aracılığı ile taşınır;

Spinotalamik yolak: Klasik ağrı yolağı olarak kabul edilir. Medulla spinalis'in beyaz cevherinde anterolateral olarak yer alır. Lateral ve medial olmak üzere 2'ye ayrılır. Lateral spinotalamik (neospinotalamik) yolak ağrının yerleşim, şiddet ve süre benzeri diskriminatif özelliklerini iletir (Morgan & Mikhail, 2015). Paleospinotalamik yolak ince liflerden oluşmakta ve medial talamusa projeksiyon vermektedir. Ağrının hoşla gitmeyen

otonomik ve emosyonel özelliklerini iletirken davranışsal durumdan da etkilenir (Morgan, 2004; Önal, 2004).

Spinoretiküler yolak: Nosiseptif termal ve dokunsal uyarıları talamusa indirekt olarak iletir (Willis, 1989).

Diğer çıkıcı yolaklar ise spinomezensefalik yolak (ağrının emosyonel bileşiminde önemli rol alır), spinotektal yolak, spinohipotalamik yolak, spinolimbik yolak, spinoservikotalamik yolak ve postsinaptik dorsal kolon yolağıdır (Hudspith vd., 2006; Patestas ve Gartner, 2016).

2.1.6.4.3. Üçüncü sıra nöronlar

Talamusta bulunan üçüncü sıra nöronlar sırayla parietal korteksin postsantral girusu ile silvian fissürün süperior duvarındaki somatik duyusal bölgelere (I ve II'ye) lifler iletirler. Bu alanlar ağrının persepsiyonunda ve tam yerinin ayırt edilmesinde rol oynarlar (Özyalçın, 2005; Kayhan, 2004; Morgan ve Mikhail, 2015). Primer ve sekonder duyusal alanlar, frontal lobun 9. ve 12. alanları ve posterior parietal bölgeler, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleri, serebral kortekste ağrıyla alakalı alanlardır. Birinci duyusal alan veya postsantral girus ağrının diskriminatif boyutu ile ilgiliyken; posterior parietal ve frontal bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Ağrıya verilen tepkilerde, kişilik yapısı, kişinin psikolojisi, tecrübeleri ve sosyokültürel değerler de etkilidir (Özyalçın, 2005; Kayhan, 2004; Morgan ve Mikhail, 2015).

Ağrıyı baskılayan inici (desendan) yolaklar

İnen lifler beyindeki retiküler formasyondaki periakvaduktal gri maddeden (PAG) temel alan liflerdir. SG'de bulunan ara nöronlarla sinaps yaparlar. Periferel sinirlerden ulaşan iletileri düzenlerler. Nosiseptörlerden spinal kord aracılığıyla yukarı taşınan iletileri filtrelerler ve parsiyel inhibitör rol oynarlar.

İmpuls spinal korddaki dorsolateral alanın alt kısmına geçerek spinal kordun SG liflerindeki internöronlar ve taşıyıcı nöronlarla beraber bağlantı kurar. İnen yolaklarda serotonin, noradrenalin, endorfin, enkefalin ile dinorfin benzeri endojen opioidler, inhibitör aminoasitler (GABA, glisin), purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptitler (galanin, nöropeptit Y) önemli rol oynarlar (Schofield ve Drago, 2005; Matthews ve Dickenson 2004).

Ağrının inhibisyonu aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleşir:

- **Spinal inhibisyon:** GABA, opioid peptitler ve glisin presinaptik olarak omuriliğin dorsal boynuzunda birinci sıra nöronun santral ucundan eksitatör nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salıverilmesini önlerler (Beaulieu ve Rice, 2008).
- **Supraspinal inhibisyon:** Supraspinal yolakların en az üç bölümü vardır. Bunlar PAG'deki nöronlardan başlayan ve medulla oblongata retiküler formasyon'undaki nucleus raphe magnus'da sinaps yapan yolak, pons ve medulla oblongata'da retiküler formasyonun medyal kısmındaki nukleus reticularis gigantocellularis ve nukleus reticularis paragigantocellularis'den başlayan yolak ve locus coeruleus'dan inen noradrenerjik yolaktır. Son zamanlarda dorsal raphe nucleus'dan medulla spinalis'in arka boynuzuna inen serotonerjik ve enkefalinерjik bir yolak da gösterilmiştir.

Bu yolaklar SG'deki sinaptik etkilerini salıverdikleri serotonin ve noradrenalin gibi nöromediyatörlerle doğrudan ve oradaki kısa aksonlu enkefalinерjik ara nöronları aktive ederek dolaylı biçimde yapabilirler. Ara nöronlardan salıverilen enkefalin pentapeptidler opioid reseptörler (δ ve μ) aracılığı ile presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yaparlar. Böylece primer nosiseptif nörondan sekonder nosiseptif nörona impuls aşırımını baskırlar (Kayaalp, 2012).

- **Periferik inhibisyon:** İmmün sistem ve duysal nöron etkileşimiyle meydana gelir. Bağışıklık hücreleri inflamasyonun erken evresinde proinflamatuvar sitokinleri ortaya çıkarırken geç evrede analjezik mediyatörleri üretirler ve analjeziye katkı sağlarlar. Periferik inhibisyonda opioid peptitler, antiinflamatuvar sitokinler ve somatostatin rol oynar. Antiinflamatuvar sitokinler (interlökin (IL)-4, IL-10, IL-3) proinflamatuvar sitokinlerin üretimlerini/salınımlarını inhibe ederek ve siklooksijenaz (COX) enzim ürünlerini, sempatik aminleri, lökotrien B4 (LTB4)'ü azaltarak inflamasyonu önlerler. Böylece periferik analjezi oluştururlar (Machelska ve Stein, 2000).

2.1.7. Patofizyolojik ağrı süreçleri

Normal şartlarda ağrı oluşumu, impulsların beyine A δ lifleri ve/veya C lifleri aracılığıyla iletilmesi sonucu meydana gelir. Bu afferent sinir liflerinin duysal sinir uçları normal fizyolojik koşullar dahilinde yalnızca güçlü ve zararlı olan uyarılarla aktifleşir ve bu liflerle ulaşan uyarı beyinde ağrı duyusu olarak algılanmaktadır (Erdine, 2007). Ancak uzun süreli, güçlü ve tekrarlayan uyarılar genellikle sistemin duyarlı hale gelmesine ve patofizyolojik ağrıya neden olur.

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci mevcuttur. Bunlardan biri periferik sensitizasyondur. Periferik sensitizasyonda, dokuda gerçekleşen travma, infeksiyon vb. süreçler, nosiseptör sinir uçlarının çok fazla hassaslaşmasına neden olur. Artan hassasiyet nedeniyle, zararsız ve zayıf uyarılar dahi nosiseptörleri aktive ederler ve ağrı oluşumuna yol açarlar. Prostaglandin, bradikinin vb. inflamatuvar mediatörler periferik sensitizasyona bağlı hassasiyeti indüklerler. Bu mediyatörlerin ateş, şişlik vb. inflamasyon göstergelerinden ve noksiyus uyarı duyarlılığından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Erdine, 2007). İnflamasyon tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve steroidler kimyasal mediyatör sentezini belirli basamaklarda bloke ederek sensitizasyonun etkilerini azaltırlar.

Bir diğer süreçte, aşırı şekilde uyarılabilir duruma gelmiş duysal nöronların yolakları üzerindeki normal bölgelerden ektopik deşarjlar meydana gelmektedir. Ektopik ateşlenmenin gözlemlendiği en önemli bölgeler sinir hasarı olan bölge ve hasarla ilgili dorsal kök gangliyonudur (Erdine, 2007). Klinikte en zor tedavi edilebilen ağrı bu gruptaki periferik nöropatidir.

Diğer bir patofizyolojik süreç de amplifikasyon artışıdır. Amplifikasyon artışı omurilik ile beyinde yer alan yolaklarda oluşur. Periferik nosiseptörlerde inflamasyonun sebep olduğu periferik duyarlılaşmayla uyumlu merkezi duyarlılaşma (santral sensitizasyon) diye isimlendirilir. Ağrılı uyarın oluştuğunda omuriliğin amplifikasyon düzeninin bozulmasından dolayı hissedilen ağrıda yükselme meydana gelir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu, merkezi duyarlılaşma ile ilgilidir. Bu durum NMDA antagonistleri kullanılarak durdurulabilir. Ağrılı olan inputlarla oluştuğundan, merkezi duyarlılaşma nöropatik ve inflamatuvar ağrıda başroldedir (Raj, 2007).

2.2. İnflamasyon

2.2.1. İnflamasyonun tanımı

Mantar, bakteri ve virüs enfeksiyonlarına; kimyasal, fiziksel ve termal ajanlara; hasarlı hücrelere ve başka faktörlerin neden olduğu zararlı yıkıcı etkilere karşı bağışıklık sisteminin organizmayı korumak amacıyla verdiği kuvvetli fizyolojik yanıtı inflamasyon (yangı) denir. Temel hedef; organizmayı hücre zedelenmesinin asıl etkeni olan iritanlardan korumak, hasarlanma sonucu oluşan nekrotik hücre ve doku artıklarını temizlemek ve sağlıklı hücre ve doku oluşumuna zemin hazırlamaktır (Kılıçturgay, 1993;

Cotran, 1994). Özetle, inflamasyon zarar verici etkenlere karşı organizmanın savunma sistemidir.

İnflamasyon çoğu zaman koruyucu olsa da kontrol altına alınmazsa yaşlanma, kanser, Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler disfonksiyon, ateroskleroz, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalık, diabetes mellitus, obezite, sedef hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir (Patil vd., 2019; Cong, Khaziakhmetova ve Zigashina, 2015).

Organizmanın yanıtı sürecin şiddetine göre değişmektedir. Hafif şiddetli inflamasyonda, iyileşme yönünde ilerleme gözlenir. Ancak inflamasyon daha şiddetli olduğunda sistemik inflamasyon gelişebilir. Sepsis, septik şok ve sonucunda müdahale edilmez ise çoklu organ yetmezliği ve hatta mortalite gözlenebilir (Kim ve Deutschman, 2000; Napolitano ve Faist, 1999; Deitch, 1992; Davies ve Hagen, 1997; Park vd., 2012).

2.2.2. İnflamasyonun sınıflandırılması

İnflamasyon akut ve kronik olarak iki sınıfa ayrılabilir (White ve Pharoah, 2013).

2.2.2.1. Akut inflamasyon

İnflamasyonun başlangıç evresi olan akut inflamasyon, zarar veren ajana karşı erken gelişen ani bir yanıttır (Eşer, 2015). Hasarlı bölgeye plazmanın ve lökositlerin hızlı ve koordineli bir şekilde gönderilmesi ile karakterizedir.

Uyaranın hücre hasarına sebep olması veya normal iyileşme sırasındaki bazı aksaklıklar akut inflamasyonun kronik hale geçmesine sebep olabilir (Çimşit, 2009; Ereminsoy, 2014).

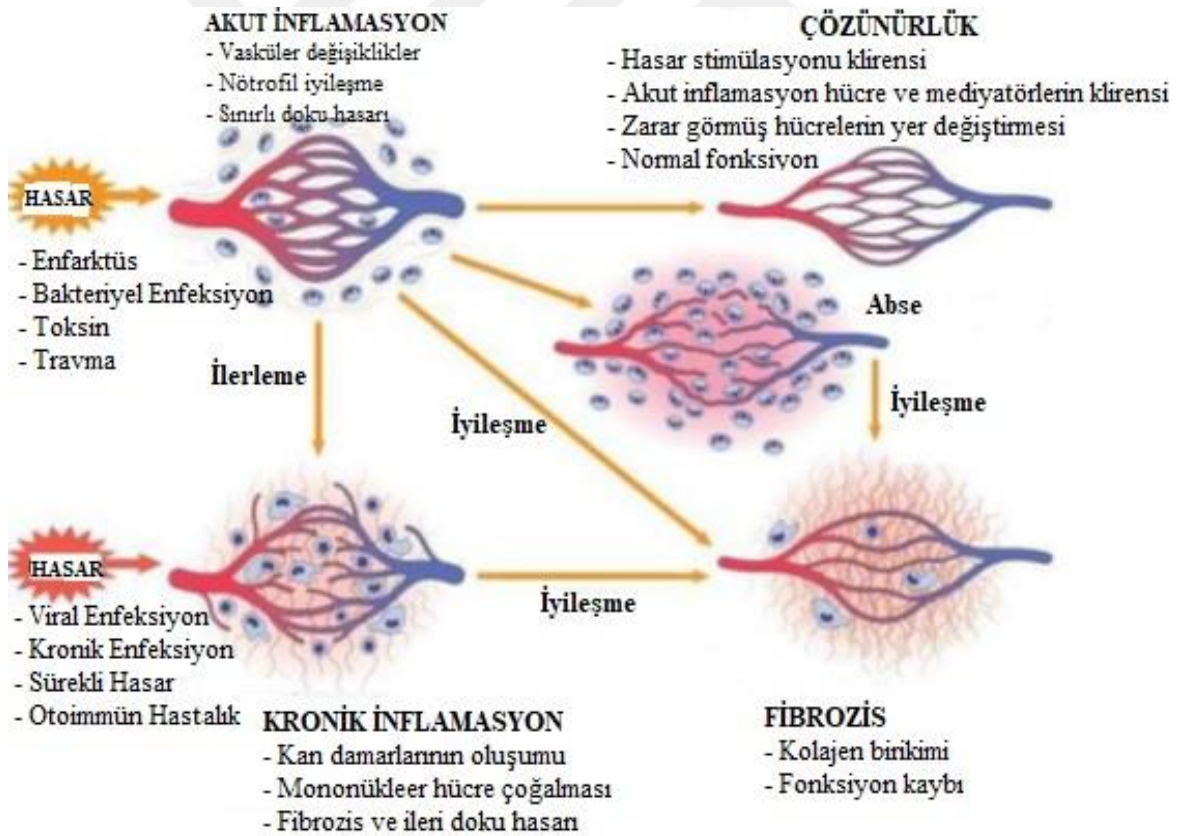
2.2.2.2. Kronik inflamasyon

İnflamasyonun hücredeki oksidatif dengeyi bozması ile reaktif oksijen türlerinde artış meydana gelir. Bunun uzun süre devam etmesi sonucunda kronik inflamasyon gelişir ve patolojik durumlar oluşur (Durak, 2018). Akut inflamasyonun devamı olabileceği gibi kronik başlangıçlı da olabilir. Kronik inflamasyon, haftalar ya da aylarca sürebilen zarar veren uyaran neticesinde; doku nekrozuna, mononükleer hücre infiltrasyonuna ve fibroze neden olur (Kumar, Cotran ve Robbins, 2000; Budak, 2018). Ağrı, şişme ve hücresel proliferasyon hâkimdir (Dunne, 1990; Calin, 1984). Histolojik incelemelerde mononükleer hücrelerde (çoğunlukla makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri) belirgin artış görülür (Çimşit, 2009).

Otoimmün hastalıkların birçoğunda (romatoid artrit, multipl skleroz), toksik maddelere uzun süreli maruziyette (silikozis), viral veya inatçı mikrobiyal enfeksiyonlarda kronik inflamasyon oluşabilir (Kumar, Cotran ve Robbins, 2000).

Makrofajlar ve monositler kronik inflamasyonda ana roldeki hücrelerdir. Bağ dokusunda diffüz şeklinde dağılan makrofajlar; dalak ve lenf düğümü (sinüs histiositleri), karaciğer (kupffer hücreleri), akciğer (alveolar makrofajlar) ve SSS (mikroglia) gibi yapılarda yoğun olarak bulunur ve zararlı faktörlere karşı bağışıklık sisteminin üyeleri olan T ve B lenfositleri harekete geçirirler. Aktif makrofajlar yüksek miktarda biyolojik aktif ürün salgırlar. Akut inflamasyonda iritan etkenin temizlendiği yerde makrofajlar ölürler ya da lenfatiklere geçerler fakat kronik inflamasyonda makrofaj birikimi kalıcıdır ve makrofajlar proliferere olabilirler (Kumar, Cotran ve Robbins, 2000)

Akut ve kronik inflamasyonun temel özellikleri **Şekil 2.4**'de sunulmuştur.



Şekil 2.4. Akut ve kronik inflamasyonun özellikleri (Cotran, Kumar ve Collins, 2009)

2.2.3. İnflamasyonun önemli mediyatörleri

Akut inflamasyonda kimyasal ve nörojenik mekanizmalardan sorumlu mediyatörler plazma ya da hücrelerde bulunur. Kimyasal mediyatörler vazoaaktif aminler, sitokinler, nöropeptidler, araşidonik asit metabolitleri, plazma proteazları, lökosit ürünleri ve diğer türler olarak gruplandırılırlar. Bunlar inflamatuvar sürecin başlatılmasında ve yürütülmesinde önemli rol oynarlar (Calixto vd., 2004).

Vazoaaktif aminler: Histamin ve serotonin vazodilatasyon ile vasküler permeabilityi artırır (Chensue ve Ward,1996; Cotran, 1994).

Nöropeptidler: Ağrı iletimi, damar tonusu ve vasküler permeabilitenin ayarlamasında görev alırlar.

Sitokinler: İmmün ve inflamatuvar yanıt sırasında başta aktive lenfosit ve makrofajlar olmak üzere birçok hücreden sentezlenen polipeptidlerdir. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1 zedeleyici etkenlere primer cevap olarak meydana gelen inflamatuvar sitokinlerdir. IL-1, IL-6 ve TNF- α inflamatuvar hücreleri aktive ederler. Bu sitokinler vasküler permeabilitenin artışı ile beraber koagülasyonu da tetiklerler (Kim ve Deutschman, 2000; Napolitano ve Faist, 1999; Deitch, 1992; Davies ve Hagen, 1997).

Plazma proteazları: Kinin sisteminin aktivasyonu ile bradikinin oluşur. Vasküler permeabilityi artırır.

Araşidonik asit metabolitleri: Fosfolipaz A2 ile membrandaki fosfolipidlerden meydana gelen araşidonik asit COX ya da lipooksijenaz (LOX) yolları ile metabolize edilir (Urch vd., 2008).

1-Siklooksijenaz yolu: Bu yolak ile prostaglandinler (PGE₂, PGD₂, PGF_{2 α}), prostasiklin (PGI₂) ile tromboksan A₂ (TXA₂) oluşur. Prostaglandinler inflamasyonda ağrı ile ateşin patogenezinde de rol alırlar.

2-Lipooksijenaz yolu: 5-LOX nötrofillerde yoğun olarak var olan araşidonik asit metabolizması enzimidir. 5-HPETE (5-hidroperoksieikosatetraenoik asit) araşidonik asitin 5-hidroperoksi ürünüdür. 5-HETE (hidroksieikosatetraenoik asit)'ye indirgenir ya da topluca LT'lere dönüşür. 5-HPETE'den türeyen ilk lökotiren LTA₄'dür. LTA₄, LTB₄ ya da LTC₄ (glutatyon eklenmesiyle) oluşumuna yol açar.

Eikosanoidlerin inflamasyon süreçlerinin ortasında yer almaları nedeniyle eikosanoid sentezini engelleyen maddelerin tedavide kullanımı yoğundur. Aspirin ve birçok NSAİİ, COX aktivitesini inhibe ederek prostaglandin sentezini engeller. COX-1

gastrik mukozada bulunur ve COX-1'in ürettiği prostaglandinler aside bağlı hasara karşı koruyucudur. Bu yüzden COX izoenzimlerinin inhibisyonu; inflamasyonu azaltırken, gastrik ülsera neden olabilir.

2.2.4. İnflamasyonun bulguları

İnflamasyonun bulguları kızarıklık (rubor), şişlik (tumor), ağrı (dolor), yerel ısı artışı (kolor) ve fonksiyon bozukluğudur. Bu belirtiler genellikle akut inflamasyonda görülür.

Kızarıklık en önce gözlenen inflamasyon bulgusudur. İnflamasyonun başında alanı besleyen arteriollerin dilatasyonu sonucunda meydana gelir.

Akut inflamasyonda en dikkat çeken yön lokal şişliktir. Doğrudan endotel hasarı sonucunda ortaya çıkan bazı mediatörlerin etkisiyle, damar endotel hücrelerinde permeabilite artar. İnflamasyonlu bölgenin lenfatik akımında ve içeriğinde de artış görülür (Cotran, 1994; Price ve Wilson, 1982; Chensue ve Ward, 1996).

Yerel ısı artışı kızarıklık ile paralel gerçekleşir. Histamin gibi bazı etkenlerin salınımı, doku pH'sı ve temel iyonların yoğunluğundaki değişim sinir uçlarını uyararak ağrıya neden olabilir. İnflamasyonlu alandaki şişlik lokalde basıncın artmasına neden olup hiperaljezi de meydana getirebilir (Price ve Wilson, 1982).

2.2.5. İnflamasyon aşamaları

İnflamasyonun akut faz, subakut faz ve kronik faz olmak üzere üç aşaması vardır.

a) Akut faz: Lokal damarların genişlemesi ve artan kılcal geçirgenlik ile karakterizedir. Kısa sürer.

b) Subakut faz: Lökositlerin ve fagositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir.

c) Kronik faz: Proliferasyon, doku yıkımı ve fibrozis oluşur.

Tüm bu değişiklikler dakikalar-günler içinde meydana gelir. Doku normale döndüğünde iyileşme gerçekleşir veya yeni gelişen bağ dokusu fagositler ve lenfositler tarafından saldırıya uğrar ve aylar hatta yıllar sürebilen kronik inflamasyona dönüşür (Hafeez vd., 2013).

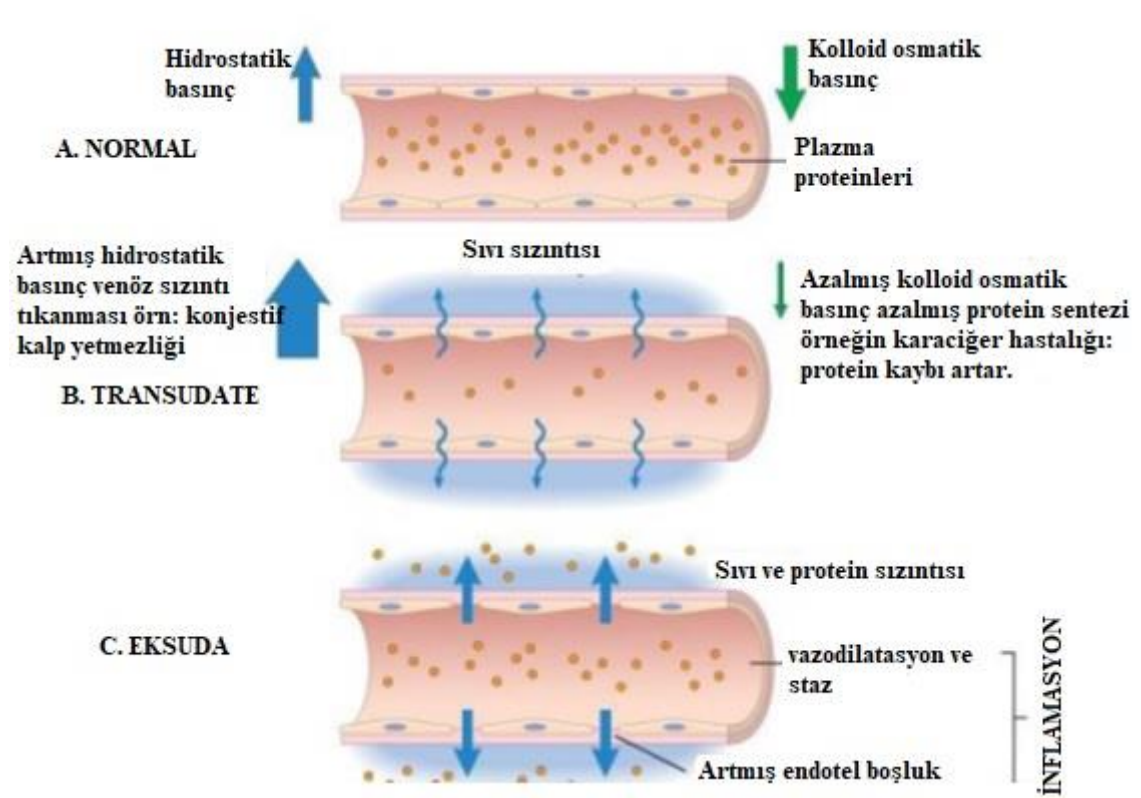
2.2.6. İnflamasyonun fizyopatolojisi

Zedelenen dokuda monosit, lökosit ve nötrofil birikimi olur. İnflamasyon'da vasküler yanıt ile hücresel değişiklikler meydana gelir.

2.2.6.1. Vasküler Yanıt

Vazodilatasyon sebebiyle permeabilitenin artması sonucunda lökositlerin damar dışına çıkarak hasarlı bölgede toplanması ile karakterize olan erken yanıtır (Yavuzylmaz, 2007; Eşer, 2015).

Vasküler geçirgenlikteki artış öncelikle histamin, bradikinin ve inflamasyonun diğer mediyatörleriyle başlatılan endotel hücre kontraksiyonuyla ve TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin endotel hücrelerinin birleşme yerlerini düzensizleştirilmesiyle ortaya çıkan bir durumdur (Yavuzylmaz, 2007; Kindwall, 2002). Bu yanıt kısa süreli olup 15-30 dakika sürer. Derin doku hasarında, sıvı sızıntısı hasarlı bölgede trombosit adezyonu ve trombozisle birlikte. Onarım esnasında oluşan yeni damarların endotel hücreleri farklılaşıp intersellüler birleşmeleri tamamlanıncaya kadar sızıntı devam eder (Çimşit, 2009) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Ödem mekanizması (Cotran, Kumar ve Collins, 2009)

2.2.6.2. Hücresel değişiklikler

Lökositlerin vasküler lümeninden ekstravasküler alana çıkmaları, “lökosit ekstravazasyonu” olarak isimlendirilir. Sırasıyla marjinasyon, imigrasyon, kemotaksis, fagositoz, intrasellüler parçalama ve lökosit aktivasyonu görülmektedir.

Marjinasyon: Lökosit ve endotellerin yüzeylerinde yer alan endotelial lökosit adezyon molekül (ELAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) gibi tamamlayıcı adezyon molekülüleri arasındaki ilişkilerden dolayı lökositler damar endoteline yapışmaktadır. Ayrıca endotoksinler, araşidonik asit metabolizması ürünü LTB₄, kompleman bileşeni C5a, IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler, transferrin, PAF adezyonu arttıran başlıca mediyatörlerdir. İnflamasyonlu alanda başlangıçtaki vasküler dilatasyon ile permeabilitenin artışı kan akımını yavaşlatır. Böylece lökositlerin lokal marjinasyonu kolaylaşır (Cotran, 1994; Chensue ve Ward, 1996).

İmigrasyon: Lökositlerin damarın dışına göçüdür. Enerji gerektirir. Nötrofil ve monositler başta olmak üzere tüm lökositlerde görülür. Dolaşımda fazla miktarda bulunmaları ve hareket kabiliyetlerinin yüksek olması nedeniyle ekstrasvasküler dokuda ilk olarak nötrofiller görülür. 48. saatten sonra monositler nötrofillerin yerini almaya başlar.

Kemotaksis: Damar dışına çıkan lökositlerin hasarlı bölgeye göçüdür. Bu süreçte diffüze olabilen kimyasal çekici ajanlar (kemotaktik maddeler) önemli rol oynar (Chensue ve Ward, 1996).

Fagositoz: Fagositozis partikülün lökositler tarafından tanınması, yutulması, yutulan materyelin öldürülmesi ve parçalanması şeklinde üç aşamada gerçekleşir (Çimşit, 2009 ve Sumer, 1996).

Ekstrasellüler lökosit ürünlerinin serbestleşmesi: Fagositozdan sonra ekstrasellüler ortama oksijen kaynaklı aktif metabolitler, lizozomal enzimler ve araşidonik asit metabolizması ürünleri serbestleşir. Bunlar inflamasyonun etkisini arttıran kuvvetli mediyatörlerdir (Cotran, 1994).

2.3. Ağrının ve İnflamasyonun Farmakolojik Tedavisi

Akut ve/veya kronik ağrı sendromlarının, semptomatik tedavisinde analjezikler kullanılır. Tek veya kombine olarak kullanılabilirler. Adjuvan ilaçların kendilerine özgü bir analjezik etkiye sahip oldukları ve ayrıca diğer analjeziklerin etkilerini güçlendirdikleri bilinmektedir.

Ağrının tedavisinde 3 basamaklı tedavi protokolü önerilmektedir:

1. basamak: Non-opioid analjezikler (parasetamol, aspirin, NSAİİ) + adjuvan ilaçlar

2. basamak: Zayıf opioidler (kodein, buprenorfin, tramadol) + non-opioidler (gerektiğinde) + adjuvan ilaçlar

3. basamak: Güçlü opioidler (morfin) + adjuvan ilaçlar

2.3.1. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan NSAİİ'ler sıklıkla kullanılan ilaçlardır (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. NSAİİ'lerin sınıflandırılması

NSAİİ'lerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	
Salisilatlar	Aspirin, Diflunisal, Mg trisalisilat, Sodyum salisilat, Salsalat, Benarilat, Metil salisilat, Sulfasalasin, Olsalazin
Asetik Asitler	İndometazin, Tolmetin, Asetmetazin, Sulindak (prodrug), Diklofenak, Fenklofenak, Alklofenak, Etodolak, Nabumeton (prodrug)
PARA-Aminofenol Türevleri	Asetaminofen
Heteroaril Asetik Asit Türevleri	Ketorolak trometamol
Propionik Asitler	İbuprofen, Ketoprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Tiaprofenik asit, Fenbufen, Fenoprofen, Oksaprozin
Fenamik Asit Türevleri	Mefenamik asit, Flufenamik asit, Meklofenamik asit, Niflumik asit, Etofenamat
Enolik Asitler	Piroksikam, Sudoksikam, Oksikam, Tenoksikam, Lornoksikam, Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azapropazon, Metamizol propifenazon
Nonasidik Türevler	Nabumeton, Prokuazon, Tinoridin, Fluprokuazon
NSAİİ'lerin Yarılanma Ömrüne Göre Sınıflandırılması	
Kısa Yarı Ömürlüler (t _{1/2} :6 saatin altında)	Aspirin, Diklofenak, Etodolak, İbuprofen, Flurbiprofen, İndometazin, Ketoprofen, Tolmetin, Mefenamik asit, Flufenamik asit, Meklofenamat, Fenoprofen, Asetaminofen
Uzun Yarı Ömürlüler (t _{1/2} :10 saatin üstünde)	Diflunisal, Nabumeton, Naproksen, Piroksikam, Oksaprozin, Tenoksikam, Tenidap, Fenilbutazon, Azapropazon, Sulindak
NSAİİ'lerin COX Seçiciliğine Göre Sınıflandırılması	
Spesifik COX-2 İnhibitörleri	Selekoksib, Rofekoksib, Valdekoksib, Etonikoksib
Selektif COX-2 İnhibitörleri	Meloksikam, Etodolak, Nimesulid
Selektif COX-1 İnhibitörleri	İndometazin, Piroksikam, Sulindak, Asetilsalisilik asit, Tolmetin
COX-1 ve COX-2'yi Aynı Derecede İnhibe Edenler	Naproksen, İbuprofen, Flurbiprofen, Diklofenak, Nabumeton

Çoğunlukla semptomatik etkili, bazen de tedavi edicidirler (Kayaalp, 2002). NSAİİ'lerin çoğunluğunda analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerin hepsi görülür. NSAİİ'ler düşük dozda ağrının yüksek dozlarda inflamasyonun tedavisinde önemli rol oynar. Glukokortikoidler antiinflamatuvar etki yönüyle, narkotik (opioid) analjezikler de analjezik etki yönüyle NSAİİ'den daha güçlüdürler. Fakat NSAİİ'lerde;

solunum depresyonu, sedasyon, bilinç bulanıklığı vb. yan etkilerinin olmaması ağırlı hastalıklarda tercih sebebidir (Kayaalp, 2002).

NSAİİ'ler COX enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederler. Mide-barsak, böbrekler, trombositler üzerindeki olumsuz yan etkileri COX-1 inhibisyonuna, antiinflamatuvar etkileri COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Bu sebeple, teorik olarak iyi bir NSAİİ'nin COX-2/COX-1 inhibitör etkinlik oranı yüksek olmalıdır (Kayaalp, 2002).

NSAİİ'ler; prostaglandinlerin sentezini ve histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi ve anjiotensin vb. aljezik maddelerin işlevlerini inhibe ederler. İnflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını, kompleman sisteminin aktivasyonunu, serbest oksijen radikallerini, serotonin salınımını, kininlerin sentezini/aktivitesini, nötrofil agreasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri, granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunu, hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesini de inhibe ederler. Ayrıca lizozomal enzim salınımını azaltırlar, iltihap hücrelerinde lizozom zarını stabilize ederler ve plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptit oluştururlar (Katzung, 1995; Kayaalp, 2002). Bu ilaçlar, bakteriyel toksinlerin iltihap hücrelerini uyarması neticesinde meydana gelen pirojen sitokinlerin (IL-1, IL-8 gibi) prostaglandinler aracılığı ile termoregülatör merkezde oluşturdukları etkileri de inhibe ederler (Katzung, 1995; Kayaalp, 2002).

NSAİİ'lerin; dispepsi, yanma, hazımsızlık, karın ağrısı vb. yan etkileri vardır. Bu ilaçlar gastrointestinal kanalda irritasyona, kanamaya ve ülser (gastrik ve duodenal ülserler) neden olabilirler. NSAİİ'ler; renal kan akışını, renin salınımını, glomerüler filtrasyon hızını, su ve tuz atılımını azaltırlar. Kardiyovasküler, hematolojik ve hepatik yan etkileri de vardır.

2.3.2. Opioid analjezikler

Opiyat terimi, morfin ve kodein gibi opiyum (afyon) bitkisinin özünden elde edilen ilaçlar için kullanılır. Şiddetli veya kronik malign ağrıda genellikle opioidler tercih edilirler. Opioidler morfin benzeri etkiler oluşturan doğal veya sentetik bileşiklerdir. Bu gruptaki tüm ilaçlar etkilerini SSS'ndeki özel opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler ve oluşturdukları etkiler, endojen peptid nörotransmitterlerin (örneğin leu- ve met-enkefalinler) etkilerine benzer. Opioidlerin çok farklı etkileri olmasına rağmen temel kullanım alanları, cerrahi operasyonlara ya da kanser-benzeri hastalıklara bağlı anksiyetenin de eşlik ettiği ağrıların tedavisidir. Opioidlerin etkilerini ortadan kaldıran

antagonistler ise aşırı doz opioid maruziyetinin tedavisinde kullanılırlar (Howland, vd., 2006).

Opioidlerin yan etkileri bulantı, kusma, idrar retansiyonu, venöz dönüşte azalma, oddi sfinkterinde tonus artışı, sedasyon, solunum depresyonu, mide boşalmasında gecikme, kognitif disfonksiyon, kaşıntı, kabızlık ve bradikardi'dir (Eser, 2016).

Opioid analjezikler ve antagonistler **Çizelge 2.5**'de sunulmuştur:

Çizelge 2.5. Opioid analjezikler ve antagonistler

Güçlü Derecede Agonistler	Alfentanil, Fentanil, Eroin, Mependın, Metadon, Morfin, Remifentanil, Sufentanil
Orta Derecede Güçlü Agonistler	Kodein, Oksikodon, Propoksifen
Karma Agonist-Antagonistler ve Parsiyel Agonistler	Buprenorfin, Butorfanol, Nalbufin, Pentazosin
Antagonistler	Nalokson, Naltrekson
Diğer Analjezikler	Tramadol

2.3.3. Analjezik adjuvan ilaçlar

Temel endikasyonları ağrı olmayan, fakat bazı ağrılı durumların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Analjezik adjuvanlar arasında çeşitli gruplardan ilaçlar bulunmaktadır. Etki mekanizmaları farklı olan bu ilaçlar, sekonder analjezikler, ko-analjezikler, yardımcı analjezikler ve endikasyon dışı ilaçlar şeklinde de adlandırılmaktadırlar. Kansere bağlı ağrı sendromları dışında ilk seçenek olarak da kullanılabilirler (Lussier ve Portenoy, 2003).

İdeal nitelikte analjezik ilaç olmadığından, analjezik ilacın dozunu düşürmek ve yan etkileri azaltmak amacıyla klinisyenler ve araştırmacılar ağrı kontrolünde adjuvan ilaç kullanımını önemsemektedirler. Özellikle bazı ağrı sendromlarında, primer analjezik olarak adjuvanların kullanımı artmaktadır. Kimyasal, radyoaktif ya da mekanik travmalar neticesinde meydana gelen nöropatik ağrılarda, birincil kullanım amaçları için gereken dozlarından çok daha az miktarlarda verildiklerinde, kısa sürede hedeflenen analjezik etki sağlanmaktadır. Kanser ağrısında analjezik etkinliği artırmak veya destek tedavisi amacıyla basamaklı tedavi protokollerinde de yer alırlar. Bu ilaçlar, hastanın genel ve psikolojik durumları göz önüne alınarak, ağrının tipi ve yerine göre, kullanıcının

deneyimi çerçevesinde kullanılmalı ve tedavi süreci izlenmelidir. Daha güçlü analjezik yanıt ve daha az toksisite riski amacıyla tedaviye tek ilaçla başlanması gerekmektedir.

Antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antispazmodikler, kortikosteroidler, NMDA reseptör antagonistleri, antihistaminikler, bifosfonatlar, antiaritmikler ve radyofarmasötikler analjezik adjuvan ilaç olarak kullanılabilirler.

2.3.4. Glukokortikoidler

NSAİİ'lerin yanı sıra inflamasyon tedavisinde kullanılan diğer önemli ilaç grubu ise glukokortikoidler'dir (Mullican ve Francart, 2016). Glukokortikoidler, adrenal korteksten salgılanan kortizol ve aldosteron gibi steroid yapılı hormonlar ve bunların sentetik analoglarıdır (Kayaalp, 2009).

Glukokortikoidler, güçlü antiinflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri sebebiyle, birçok inflamatuvar, allerjik ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılırlar. Sentetik glukokortikoidler organ nakli için de kullanılan ilaçlardır.

Klinikte en sık kullanılan glukokortikoidler'ler, prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon'dur (Lin vd., 2014; Buttgerit, 2020).

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihabı inhibe ederler. Fakat hastalığın temelindeki iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemezler (Kayaalp, 2009). Fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu ile COX ve LOX yolunu bloke ederek bütün eikozanoidlerin (PG, PGI₂, tromboksan, LT ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar (Samancı ve Balcı, 2001; Thippeswamy vd., 2010).

Glukokortikoidler'in uzun süreli sistemik kullanımı, osteoporoz, adrenal süpresyon, hiperglisemi ve diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, dermatolojik ve gastrointestinal etkiler, psikiyatrik rahatsızlıklar ve immünosüpresyon gibi yan etkilere sebep olabilir (Samet Bayazit vd., 2020).

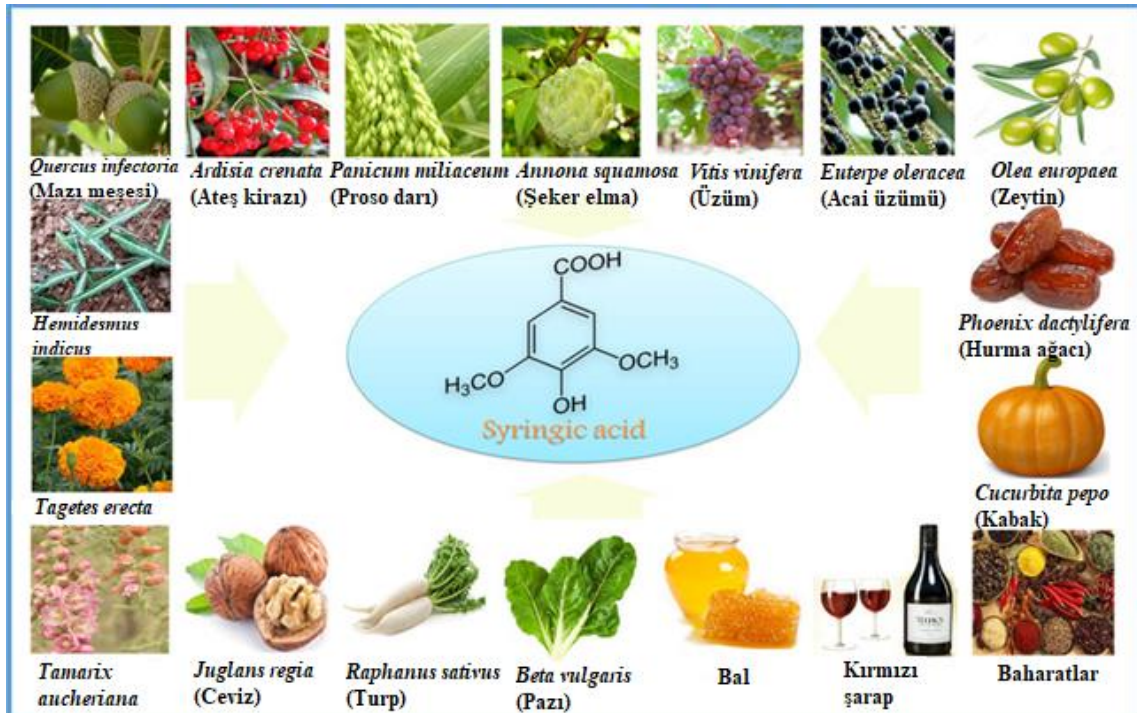
2.4. Siringik Asit

Polifenoller birçok bitkide bulunurlar. Lipit peroksidasyonu, hücresel hasar ve oksidatif stres ile oluşan reaktif oksijen türlerini (ROS) ortadan kaldırarak antioksidan aktivite gösterirler. Ayrıca immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkilere de sahiptirler (Scalbert ve Williamson, 2000). Benzoik asitin polifenolik bir türevidir olan siringik asit,

birçok yenilebilir bitkide bulunan ve doğal olarak oluşan fenolik bir bileşiktir (Pacheco-Palencia, Mertens-Talcott ve Talcott, 2008; Itoh vd., 2009) (Şekil 2.6).

Siringik asit'in ana kaynakları; pazı, zeytin, ceviz, hurma, baharat, balkabağı ve *Raphanus sativus*, *Hemidesmus indicus* gibi bitkilerdir (Beevi, Narasu ve Gowda, 2010; Jayaram ve Dharmesh, 2011). Mısır, yulaf, arpa, pirinç, çavdar, buğday ve süpürge darısı gibi tahıllarda da bol miktarda bulunur (Kim vd., 2006). Acai üzümünün meyvelerinde (*Euterpe oleracea*) ve *Paspalum scrobiculatum* L.'nin (Kodo darı) fitokimyasal içeriğinde siringik asit saptanmıştır (Jain vd., 2010; Tanaka vd., 2017). Siringik asit ayrıca kırmızı şarapta, sirkede, bazı damıtılmış alkollü içeceklerde ve farmakolojik önemi olan birkaç mantar türünde bulunur (Kuriyama vd., 2013). *Elafomyces granulatus*'un (yer mantarı benzeri bir mantar) etanol özütü, siringaldehit ve siringik asit'den oluşur (Stanikunaite vd., 2009). Siringik asit'in çiçek ballarında da bulunduğu ve balın antioksidan etkisinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Paramás vd., 2006; Sakaguchi, Inoue ve Ogihara, 1998). Baldaki fenolik bileşiklerin toplam yüzdesinin %1.5-4.2 olduğu ve bunların siringik asit, gallik asit, *p*-kumarik asit, sinamik asit, vanilik asit ve kafeik asit olduğu bildirilmiştir (Afroz vd., 2016).

Siringik asit'in doğal kaynakları Şekil 2.6'da sunulmuştur.

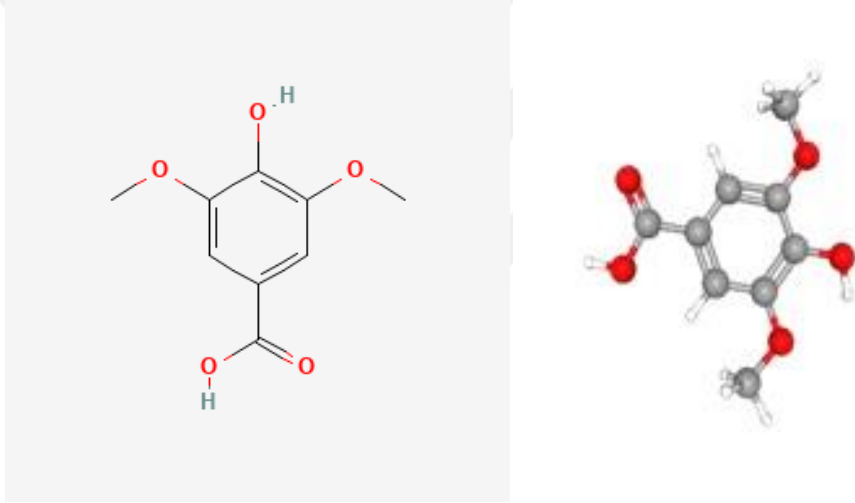


Şekil 2.6. Siringik asit'in doğal kaynakları (Srinivasulu vd., 2018)

Bitkilerde siringik asit ile birlikte siringik asit'in doğal türevleri de (asetosiringon, siringaldehit, siringol, siringin, sinapinik asit, sinapil alkol, sinapaldehit, sinapin, kanolol ve stageobester A) bulunur. Örneğin siringaldehit'in üzümlerde ve ahşap fiçilerde yıllandırılmış kırmızı şaraplarda da bulunduğu bildirilmiştir (Matějček vd., 2003; Setzer, 2011). Siringik asit ve diğer ikincil metabolitler, begonvilin gövde ve yapraklarının ekstraktlarında da tanımlanmıştır (Figueroa vd., 2014).

2.4.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri

Moleküler formülü $C_9H_{10}O_5$ olan siringik asit'in IUPAC adı 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoik asit'tir (Şekil 2.7). 206-209 °C aralığında eriyen bir molekül olan siringik asit, gallik asit'in 3,5-dimetil eter türevi olan bir dimetoksibenzendir.



Şekil 2.7. Siringik asitin kimyasal yapısı ve 3 boyutlu görünümü (<http-1>)

2.4.2. Biyosentez

Siringik asit, bitkilerde şikimik asit yoluyla bir dizi enzimatik reaksiyonla sentezlenir (Tohge ve Fernie, 2017). Şikimik asit yolunun ara fenolik bileşikleri protokateşik asit, gallik asit, kinik asit vb.'dir.

2.4.3. Biyoyararlanım

Siringik asit'in karaciğerdeki ve bağırsaktaki enzimatik reaksiyonlara katılabilen bir kimyasal yapıya sahip olmasının ve reaktif gruplar içermesinin biyoyararlanım oranı için belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Tavşanlardan alınan kan örneklerinde siringik

asit konsantrasyonunun HPLC yöntemi kullanılarak tayin edildiği bir çalışmada, bu fenolik bileşiğin mutlak biyoyararlanımının %86.27 olduğu saptanmıştır (Liu vd., 2003).

2.4.4. Siringik asit'in farmakolojik etkileri

Polifenoller, tümör patojenitesine, nörodejeneratif bozukluklara ve kalp hastalıklarına karşı koruyucu ajanlardır (Levites vd., 2001; Aviram vd., 2002; Aggarwal, Kumar ve Bharti, 2003). Bir polifenol olan siringik asit'in farmakolojik etkilerine ilişkin önceki çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

2.4.4.1. Antioksidan aktivite

Reaktif oksijen türleri hücre metabolizması sırasında üretilen ve hücrenin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde rol oynayan serbest radikallerdir (Islam, 2017). Oksidatif stres, mitokondriyal solunum zinciri elemanları tarafından aşırı serbest radikal üretilmesi ve antioksidan sistemin üretilen serbest radikalleri ortamdan temizlemede yetersiz kalması sonucu oluşur (Jenner, 2003). Serbest radikaller, doğrudan hücresel bileşenlerle reaksiyona girmelerinin yanı sıra, hücre zarlarının lipid peroksidasyonunu indükler ve bunun sonucunda proteinler üzerinde serbest amino grupları ve tiol kalıntıları ile hızla reaksiyona giren reaktif karbonil bileşiklerinin oluşmasına neden olarak karbonil stres yaratır (Esterbauer, Schaur ve Zollner, 1991; Uchida, 2000).

Siringik asit'in ve sentetik analoglarının serbest radikalleri temizleyerek oksidatif ve karbonil stresi önlediği bildirilmiştir (Belkheiri vd., 2010; Srivastava vd., 2014; Ogut vd., 2019). Nitekim yapılan çalışmalar, siringik hidrazonların (siringik asit'in sentetik analogları), hem radikal hem de karbonil süpürücü aktiviteye sahip olduğuna ve aterosklerozun patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif ve karbonil stresi önlediğine işaret etmiştir (Belkheiri vd., 2010). Nitekim siringik asit ve sentetik analoglarının hücre aracılı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu ve hücresel NADPH oksidazı inhibe ettiği gösterilmiştir (Mabile vd., 1997). Siringik asit'in ateroskleroz gelişimini yavaşlatıcı etkisi serbest radikallerin temizlenmesine katkıda bulunması, malondialdehit üretimini azaltması ve LDL oksidasyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmesi ile ilişkilendirilmiştir (Morton vd., 2000).

Bu fenolik maddenin, ayrıca, sıçanlarda L-arginin kaynaklı akut pankreatitte antioksidan kapasiteyi artırıp, oksidatif stres belirtilerini azaltarak yararlı etkiler

gösterdiği bildirilmiştir (Cikman vd., 2015). Siringik asit'in oksidatif stresi azalttığı sıçanlarda iskemi/reperfüzyon modelinde yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir (Güven vd., 2015; Tokmak vd., 2015).

Capparis spinose ile yapılan diğer bir çalışmada ise siringik asit içeren bitki ekstratlarının öğrenme ve bellek bozukluklarını iyileştirici etkisi antioksidan etkinlik potansiyeli ve oksidatif stres azaltıcı etkisi ile ilişkilendirilmiştir (Turgut vd., 2015).

2.4.4.2. Antibakteriyel aktivite

Siringik asit'in çeşitli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Örneğin siringik asit'in, yara akıntılarından izole edilen bir Gram pozitif bakteri olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Kong vd., 2008). Siringik asit ve sentetik analogları'nın, *Staphylococcus aureus*'un yanı sıra *Salmonella typhi*'ye karşı da antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Cheemanapalli vd., 2016).

Deneyisel bulgular, siringik asit'in gıda ürünlerinde fırsatçı bir patojen olan *Cronobacter sakazakii*'nin büyümesini kontrol edebildiğini ve inhibitör etkisinin timol (0.2 mg/mL) ve öjenol (1.0 mg/mL)'den daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Fraňková vd., 2014; Shi vd., 2016).

Siringik asit'in tavşanlarda anti-endotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. Siringik asit tedavisinin, endotoksini yok ederek ateşi ve lipopolisakkarit ile indüklenen ölüm oranını azaltabildiği gösterilmiştir (Liu vd., 2002; Yunhai vd., 2003).

2.4.4.3. Antikanser aktivite

Hücrelerde ROS'un yükselmesinin, çift sarmallı DNA'da neoplazmaya yol açan değişiklikler oluşturabildiği bilinmektedir. Fitokimyasalların antikanser aktivitesi, serbest radikalleri ortadan kaldırma yeteneklerine ve antioksidan enzimleri aktive etme kapasitelerine dayanmaktadır (Hosoda vd., 2002). Bitkisel polifenollerin, kanser hücrelerinde çeşitli transkripsiyonel faktörlerin ve apoptozu aktive eden bazı proteinlerin modülasyonunda rol oynayabildikleri bilinmektedir (Vermeulen, Van Bockstaele ve Berneman, 2003).

Siringik asit'in kolorektal kanser hücre hatlarında proapoptotik genlerin ekspresyonunu artırırken, anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Ng, 2011; Abaza vd., 2013). Diğer yandan, *Tamarix aucheriana*'dan elde edilen siringik asit'in, apoptozu düzenleme, hücre döngüsünü durdurma, hücre göçü, NF- κ B-DNA bağlanması ve proteazom aktiviteleri mekanizmalarına müdahale yoluyla insan kolorektal kanser hücrelerinde antimitojenik ve kemosenitize edici aktivite sergilediği gösterilmiştir (Abaza vd., 2013; Srinivasulu vd., 2018).

Siringik asit'in, insan meme kanseri ve karaciğer kanseri hücrelerine karşı da antiproliferatif bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Kampa vd., 2004; Orabi vd., 2013; Zhang, Liu ve Niu, 2014). Yakın zamanda siringik asit ve sentetik analoglarının insan K562 lösemi hücrelerine karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Cheemanapalli vd., 2016).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılı sinyal yolu, Zebra balığından insana evrimsel olarak korunmakta ve vasküler ve hematopoietik sistemlerin sinyalleşmesinde rol oynamaktadır. İnsan kanserlerinin çoğunda, VEGF mRNA seviyelerinin dikkate değer ölçüde arttığı bilinmektedir (Ferrara ve Davis-Smyth, 1997). Siringik asit'in zebra balığı embriyolarında, VEGF mRNA ekspresyonunu ve protein sentezini inhibe ederek doza bağlı bir şekilde antianjiyogenik aktivite gösterebildiği rapor edilmiştir (Karthik vd., 2014).

Siringik asit'in hücrel topoizomeraaz-II aktivitesini inhibe edici aktiviteye sahip olduğu ve insan kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (Kuriyama vd., 2013).

2.4.4.4. Anti-diyabetik aktivite

Siringik asit'in pankreas β -hücrelerinden insülin salınımı ya da glukozun periferik dokular tarafından kullanımını arttırarak anti-diyabetik etkinlik gösterebileceği ileri sürülmüştür. Nitekim bu fenolik bileşiğin alloksan ile diyabet indüklenen sıçanlara oral yoldan uygulanması, plazma glukoz seviyelerinde ve glikoprotein düzeylerinde azalmalar ile sonuçlanmış; plazma insülin ve C-peptid seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Muthukumaran vd., 2013). *In vitro* çalışmalar serum albüminine bağlanan siringik asit'in glikasyon mekanizmalarını inhibe ettiğini ve proteinlerin yapısal değişimini önlediğini düşündürmektedir (Bhattacharjee ve Datta, 2015).

Siringik asit'in 50 mg.kg⁻¹ dozda oral uygulaması, alloksan ile diyabet indüklenen sıçanlarda β -hücre rejenerasyonunu uyarmış ve alloksan kaynaklı pankreas hasarını azaltmıştır. Siringik asit tedavisinin diyabetik sıçanların çeşitli metabolik enzimlerinde ve bazı hepatik ve renal belirteçlerinde diyabete bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikleri normalize ettiği belirlenmiştir (Srinivasan vd., 2014).

Siringik asit'in diyabetik katarakt gelişimini inhibe edebildiği hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar ile gösterilmiştir (Diao vd., 2012; Wei vd., 2012).

2.4.4.5. Kardiyoprotektif aktivite

Siringik asit dahil çeşitli fenolik bileşiklerin sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü ve hipertansiyona bağlı organ hasarlarını önlediği gösterilmiştir (Jalili vd., 2006).

Yapılan bir çalışmada siringik asit uygulamasının N-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ile hipertansiyon indüklenen sıçanlarda artmış olan kan basıncı seviyelerini, lipid peroksidasyon ürünlerini, karaciğer ve böbrek fonksiyon belirteçlerini azalttığı; azalmış olan nitrik oksit metaboliti ve antioksidan seviyelerini ise artırdığı gösterilmiştir. Optimum korumanın 50 mg.kg⁻¹'lik doz ile sağlandığı bildirilmiştir. Siringik asit'in kardiyoprotektif etkilerini, oksidatif stresi azaltarak ve kardiyovasküler sistemde NO'nun biyoyararlanımını koruyarak gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Kumar, Prahalathan ve Raja, 2012).

Diğer yandan sıçanlara uygulanan siringik asit tedavisinin antihiperlipidemik etkinliğe sahip olduğu, toplam kolesterol, trigliserit, serbest yağ asidi (FFA), LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeylerini düşürüp, plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini yükselttiği rapor edilmiştir (Vinayagam, 2010).

2.4.4.6. Hepatoprotektif aktivite

Karaciğer vücutta üretilen toksik ajanları ortadan kaldıran ve işlevleri sırasında sıklıkla, hepatoselüler hasara yol açabilen oksidatif strese maruz kalan bir organdır (Ahsan vd., 2009; Madrigal-Santillán vd., 2014). Bu bağlamda siringik asit'in antioksidan etkisinin bu polifenole hepatoprotektif bir potansiyel sağlaması mümkündür. Nitekim, siringik asit'in farelerde CCl₄ ve concanavalin-A ile indüklenen kronik karaciğer hasarı modelinde hepatoprotektif aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Itoh vd., 2010; Itoh vd., 2009). Diğer yandan bu polifenol sıçanlarda asetaminofen ile indüklenen karaciğer hasarı

modelinde de değişen renal ve hepatik enzimatik belirteçleri normal seviyelere döndürmüştür (Ramachandran ve Raja, 2010). Siringik asit'in asetaminofen hepatotoksitesisi indüklenen sıçanlarda, standart hepatoprotektif ilaç olan silimarin ile kıyaslanabilir ölçüde, güçlü hepatoprotektif etki sergilediğı bildirilmiştir.

2.4.4.7. Nöroprotektif aktivite

Literatürde siringik asit'in nöroprotektif etkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalara rastlamak mümkündür.

Siringik asit'in (10 mg.kg⁻¹, i.p.) sıçanların aortik oklüzyon modelinde serebral iskeminin neden olduğu nöronal hasarı azaltarak koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Polifenolün bu etkileri antioksidan aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Güven vd., 2015).

Sıçanlarda siringik asit'in omurilik iskemisi/reperfüzyon hasarı üzerine de nöroprotektif etkili olduğu, sıçan siyatik sinirinde iskemi/reperfüzyon hasarında akson koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Tokmak vd., 2015; 2017).

Siringik asit'in kafeik asit ile kombinasyonunun iskemik CA1'de glia aktivasyonunu; sitokin ve 5-LOX ekspresyonlarını belirgin şekilde inhibe ederek güçlü nöroprotektif etki gösterdiği bulunmuştur (Kim vd., 2013). Bu çalışmalar, siringik asit'in düşük doz kafeik asit ile birlikte kullanılmasının nöronları iskemik hasarlardan korumak için yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalar siringik asit'in farelerde 1-metil-4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridin ve probenesid (MPTP/p) ile indüklenen Parkinson hastalığı modelinde, inflamatuvar proteinlerin gen ekspresyonlarını azaltabildiğini; diğer yandan tirozin hidroksilaz, dopamin taşıyıcısı ve veziküler monoamin taşıyıcı-2 gibi endojenlerin ekspresyonlarını artırabildiğini ortaya koymuştur (Rekha, Selvakumar ve Sivakamasundari, 2014).

2.4.4.8. Antiinflamatuvar aktivite

Yapılan çalışmalar siringik asit'in antioksidan ve radikal süpürücü aktivitelerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkinliğe de sahip olduğunu ortaya koymuştur (Itoh vd., 2010; Simoncini vd., 2011; Nakajima, Sato ve Konishi, 2007; Yan vd., 2016).

İçeriğinde siringik asit bulunan *Eugenia aurata* ve *Eugenia punicifolia* bitkilerinin etanolik ekstrelerinin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Costa vd.,

2016). Yine fitokimyasal içeriğinde siringik asit içeren *Hygrophila spinosa*'nın yaprak ekstresinin, sıçanlarda karragenin ile indüklenen pençe ödemi modelinde antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Patra vd., 2009). Benzer şekilde *Dioscorea alata* L.'nin yer altı yenilebilir yumrularında da bazı inflamatuvar genlerin ekspresyonlarını azaltan ve murin lenfositlerinde antiinflamatuvar etkiden sorumlu olduğu düşünülen siringik asit'in bulunduğu gösterilmiştir (Dey vd., 2016).

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar fitokimyasal içeriğinde siringik asit ve gallik asit taşıyan *Taraxacum coreanum* kloroform fraksiyonunun da antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğuna işaret etmiştir. Aynı ekstresinin siringik asitten oluşan fenolik fraksiyonunun, lipopolisakkarit (LPS) + interferon- γ (INF- γ) ile uyarılan makrofajlarda iNOS ve COX-2 ekspresyonunu baskıladığı; I κ B- α , TNF- α , IL-1 β ve IL-6'yı inhibe ettiği; mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ve sinyal düzenleyici ve transkripsiyon aktivatörü 1 (STAT1) aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Lee vd., 2013). Bu bulgular siringik asit'in antiinflamatuvar etkisine inflamasyonda yer alan farklı genlerin düzenlenmesinin aracılık ettiğine ilişkin düşünceleri desteklemektedir (Ham vd., 2016).

In vitro ve *in silico* çalışmalar, siringik asit'in, inflamatuvar yollarda yer alan önemli bir enzim olan fosfolipaz A2'nin aktivitesini inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Dileep vd., 2015).

2.4.4.9. Diğer farmakolojik aktiviteler

Siringik asit'in lokal anestezik aktiviteye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Dar ve Ikram, 1979).

Siringik asit'in lipid metabolizması ve inflamasyonda yer alan çeşitli genleri modüle ederek anti-obezite ve anti-steatotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Ham vd., 2016).

Siringik asit'in ovalbümin ile uyarılan astımlı fare modelinde antioksidan belirteçleri artırdığı, ROS'u baskıladığı, hava yolu hiperreaktivitesini kontrol ettiği ve inflamatuvar hücrelerin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin birikimini azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular siringik asit'in astım tedavisi için kullanım potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmüştür (Li vd., 2019).

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışması, aynı yaşta erkek Balb/c fareler (30-35 g) ve Sprague Dawley (250-300 g) sıçanlar ile yapılmıştır. Deney hayvanları Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiştir. Deney hayvanları (fare ve sıçanlar); 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde, iyi havalandırılan, sabit nem ve sıcaklıktaki ($24\pm1^{\circ}\text{C}$) odalarda bulundurulmuşlardır. Standart hayvan yemi ile beslenen deney hayvanları deneylerden en az 48 saat önce deneylerin yapılacağı laboratuvarlara getirilmiş ve ortama alışmaları sağlanmıştır.

Tez çalışmasının deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunulmuş ve deneysel protokol Kurul tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Siringik asit	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Diklofenak sodyum	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Morfin sülfat	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
λ -karragenin	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Asetik asit	(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD)
Formalin solüsyonu	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Tween 80	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Serum fizyolojik	(Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Soğuk/Sıcak Plaka Test cihazı	(Ugo-basile, 35100, Verase, İtalya)
Pletismometre	(Ugo-basile, 37140, Verase, İtalya)
Sıcak su banyosu	(Bandelin, RK 255 H, Berlin, Almanya)
Hassas terazî	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Kronometre	(Geonaute, Çin)
Hayvan tutucu	(Biopac Systems, Inc., CA, ABD)
Klamp	
Çeşitli cerrahi malzemeler	
Çeşitli cam malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. *In Vivo* Çalışmalar

4.1.1. İlaç uygulamaları

Siringik asit deney hayvanlarına, Tween 80 (%1, v/v) içinde çözülerek, 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda oral yolla uygulanmıştır (Dalmagro, Camargo ve Zeni, 2017). Hayvanlar deneylere uygulamalardan 60'ar dakika sonra alınmışlardır.

Kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma, sıcak plaka ve formalin testlerinde hayvanlara referans ilaç olarak 10 mg.kg⁻¹ dozda morfin sülfat uygulanmıştır (Kaplancikli vd., 2009). Asetik asit ile indüklenen kıvrınma ve karragenin ile indüklenmiş pençe ödem testlerinde de referans ilaç olarak diklofenak sodyum (20 mg.kg⁻¹, *i.p.*) kullanılmıştır (Niazi vd., 2009).

4.1.2. Motor aktivite testi

4.1.2.1. *Aktivite kafesi deneyleri*

Deney hayvanlarının lokomotor aktiviteleri aktivitemetre cihazı ile değerlendirilmiştir. Cihazın merkezine yerleştirilen her bir hayvanın ambulator aktivitesi, yatay ve dikey yönlerdeki hareket sayısı ve yürüme mesafesi beş dakikalık süre boyunca kaydedilmiştir (Güzeld vd., 2021). Cihaz her hayvandan sonra etanol kullanılarak temizlenmiştir.

4.1.3. Nosiseptif testler

4.1.3.1. *Kuyruk sıkıştırma testi*

Kuyruk sıkıştırma testinde hayvanlara mekanik nosiseptif uyaran uygulanmaktadır. Bu testte hayvanların kuyruğuna klamp takılmakta ve hayvanların dönüp klamp ısırdıkları süre kronometre ile ölçülmektedir. Hayvanların yanıt sürelerinin artması antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Nosiseptif testlerden önce duyarlılık değerlendirme çalışmaları yapılmış ve deneylerde kullanılmak üzere yalnızca mekanik ağırlı uyarana 10 saniye içinde yanıt veren hayvanlar seçilmiştir. Hayvanların kuyruklarının zarar görmemesi için nosiseptif uyaran maksimum 10 saniye uygulanmıştır (D'Amour ve Smith, 1941; Demir Özkay ve

Can, 2013; Kasap ve Can, 2016).

4.1.3.2. Kuyruk daldırma testi

Kuyruk daldırma testinde hayvanlara termal nosiseptif uyaran uygulanmaktadır. Bu testte hayvanların kuyruğunun 1-2 cm'lik kısmı 52±1 °C'deki suya daldırılmakta ve kuyruk çekme davranışının süresi kronometre ile ölçülmektedir. Hayvanların yanıt sürelerinin artması antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir.

Nosiseptif testlerden önce duyarlılık değerlendirme çalışmaları yapılmış ve deneylerde kullanılmak üzere yalnızca termal ağırlı uyarana 4 saniye içinde yanıt veren hayvanlar seçilmiştir. Hayvanların kuyruklarının zarar görmemesi için nosiseptif uyaran maksimum 20 saniye uygulanmıştır (Islam vd., 2019; Turan Yücel vd., 2021).

4.1.3.3. Sıcak plaka testi

Sıcak plaka testi hayvanlara termal nosiseptif uyaran uygulamaya yarayan sıcak/soğuk plaka test cihazı ile yapılmıştır. Bu testte hayvanlar 55±1.0 °C sıcaklığa kadar ısıtılmış plaka üstüne bırakılmakta ve ayaklarını yalama/zıplama süreleri kronometre ile ölçülmektedir. Hayvanların yanıt sürelerinin artması antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir. Nosiseptif testlerden önce duyarlılık değerlendirme çalışmaları yapılmış ve deneyler için yalnızca termal ağırlı uyarana 15 saniye içinde yanıt veren hayvanlar seçilmiştir. Hayvanların pençelerinin zarar görmemesi için nosiseptif uyaran maksimum 30 saniye uygulanmıştır (Woolfe, 1944; Demir Özkay ve Can, 2013; Kasap ve Can, 2016).

Kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve sıcak plaka testlerinde hayvanların reaksiyon süreleri uygulamalardan önce ve uygulamalardan 30, 60, 90, 120 ve 180 dakika sonra ölçülmüştür.

Elde edilen reaksiyon sürelerinden % maksimum olası etki (% MPE) değerleri de hesaplanmıştır. Bu hesap için kullanılan formül şu şekildedir:

$$\% MPE = \frac{\text{Uygulama sonrası süre} - \text{Uygulama öncesi süre}}{\text{Maksimum uygulama süresi} - \text{Uygulama öncesi süre}} \times 100 \quad (4.1)$$

% MPE değerlerinin zamana (0-180 dakika) karşı grafiği çizilmiştir ve %MPE-zaman eğrilerinin altında kalan alanlar (AUC) hesaplanmıştır (Turan Yücel vd., 2021).

4.1.3.4. Asetik asit kıvrınma testi

Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi, hayvanlara kimyasal nosiseptif uyarının uygulandığı bir testtir. Bu testte farelere *i.p.* yolla %0.6'lık asetik asit (10 g vücut ağırlığı için 0.1 ml) solüsyonu uygulanarak abdominal ağrı ve kıvrınma yanıtı oluşturulmaktadır. Hayvanın ayaklarını uzatarak gerilmesi ve karnını yere sürmesiyle karakterize olan kıvrınma davranışlarının sayısı, asetik asit enjeksiyonundan 5 dakika sonra, 10 dakikalık süre boyunca sayılmıştır. Hayvanların kıvrınma davranışlarının sayısının azalması antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Koster, 1959; Demir Özkay ve Can, 2013; Kasap ve Can, 2016).

4.1.3.5. Formalin testi

Formalin testi de asetik asit ile indüklenen kıvrınma testi gibi, hayvanlara kimyasal uyarının uygulandığı nosiseptif bir testtir. Bu testte farelerin sağ arka pençelerine 20 µL %2.5'lik formalin solüsyonu subkütan (*s.c.*) yolla enjekte edilmektedir. Formalin enjeksiyonunu takip eden ilk 5 dakika (erken faz) ve 15.-30. dakikalar aralığında (geç faz) hayvanların pençe yalama süreleri, bir kronometre yardımı ile ölçülmüştür. Pençe yalama sürelerinin azalması antinosiseptif etki için parametre olarak kabul edilmektedir (Riditid vd., 2008; Doğruer Akan ve Demir Özkay, 2019).

Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testleri için % analjezik aktivite değerleri de hesaplanmıştır. Bu hesap için kullanılan formül şu şekildedir:

% Analjezik aktivite

$$= \frac{\text{Kontrol grubunun ortalaması} - \text{Test grubunun ortalaması}}{\text{Kontrol grubunun ortalaması}} \times 100 \quad (4.2)$$

4.1.4. İnflamasyon testi

4.1.4.1. Karragenin ile indüklenmiş pençe ödem testi

Siringik asit'in antiinflamatuvar etkinliğini değerlendirmek için karragenin ile indüklenen pençe ödem testi yapılmıştır. Bu testte sıçanların sağ arka pençelerine subplantar yolla %1 (a.h^{-1}) 0.1 ml λ -karragenin enjekte edilmiş ve pençe boyutları karragenin uygulamalarından önce ve uygulamalardan 1, 2, 3, 4 ve 24 saat sonra pletismometre cihazı kullanarak ölçülmüştür (Avcı vd., 2020).

Karragenin ile indüklenen pençe ödem testinden elde edilen verilerden % şişme oranı değerleri hesaplanmıştır. Bu hesap için kullanılan formül şu şekildedir:

$$\begin{aligned} & \% \text{ Şişme oranı} \\ & = \frac{\text{Uygulama sonrası pençe hacmi} - \text{Uygulama öncesi pençe hacmi}}{\text{Uygulama öncesi pençe hacmi}} \times 100 \end{aligned} \quad (4.3)$$

4.1.5. İstatistiksel analiz

Deneylerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi Graphpad Prism ver. 8.2.1 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Grafiklerin çizimleri ve %MPE-zaman eğrilerinin altında kalan alan hesaplamaları da aynı program kullanılarak yapılmıştır. Aktivitemetre, asetik asit ile indüklenen kıvrınma, formalin ile indüklenen pençe yalama ve karragenin ile indüklenen pençe ödem testlerinden elde edilen veriler ve AUC değerleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Zaman aralıklı ölçümlerin alındığı nosiseptif testlerden elde edilen verilerin analizi için de çift yönlü-tekrarlı ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır.

4.2. *In Silico* Çalışmalar

4.2.1. Moleküler docking çalışmaları

COX ve 5-LOX enzimlerinin aktif ceplerinde siringik asit'in bağlanma şeklini tanımlamak için *in silico* prosedür kullanılarak moleküler docking çalışmaları yapılmıştır. Enzimlerin X-ışını kristal yapıları (PDB ID: 6COX ve 6N2W), Protein Data Bank sunucusundan (www.pdb.org, erişilen 03 Nisan 2022) indirilmiştir.

Proteinlerin yapıları Schrödinger Maestro (Maestro, 2020) ara yüzü kullanılarak oluşturulmuş ve daha sonra Schrödinger Suite 2020'nin Protein Hazırlama Sihirbazı protokolüne sunulmuştur. Siringik asit, pH 7.4±1.0'da atom tiplerini ve protonasyon durumlarını doğru şekilde atamak üzere LigPrep modülü (LigPrep, 2020) aracılığıyla hazırlanmıştır. Aktif bölge haritalandırılması, Glide modülü (Glide, 2020) kullanılarak oluşturulmuş ve docking işlemleri standart hassas docking modunda yapılmıştır.

4.2.2. Moleküler dinamik simülasyon çalışmaları

Moleküler dinamik simülasyon (MDS) çalışmaları ligand-protein kompleksinin aktif bölgesindeki ligandın zamana bağlı stabilitesini değerlendirmek için geliştirilen önemli bir hesaplama aracıdır (Osmaniye vd., 2022). Bu çalışmada, docking sonuçlarından elde edilen siringik asit-enzim ilişkilerinin kararlılığını gözlemlemek için 100 ns boyunca MDS çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Etkileşim analizi için MDS, Desmond uygulaması kullanılmıştır (Desmond, 2020). Tüm sistemler Maestro'da “System Builder” kullanılarak kurulmuştur. Önceki bir çalışmada uygulanan prosedür, “System Builder” ve “Molecular Dynamic” ara yüzlerinde uygulanmıştır (Evren vd., 2022). Kompleksin Na^+ ve Cl^- iyonları kullanılarak nötrleşmesi sağlandıktan sonra sistem kurulumu yapılmış ve ardından elde edilen sistem kompleksi kullanılarak MDS çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

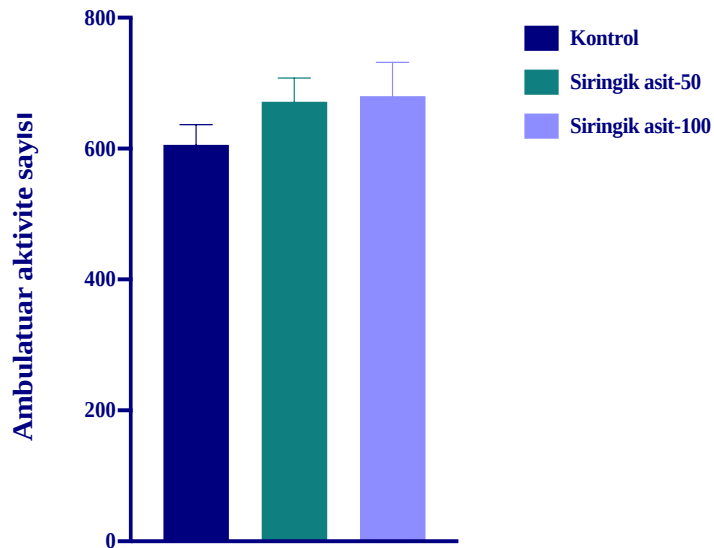
Bu tez çalışmasında, siringik asit'in antinoseptif ve antiinflamatuar etki potansiyeli çeşitli *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Deney hayvanlarının motor performanslarını azaltan ajanların ağrı deneylerinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceği bilindiğinden (Can vd., 2012; Demir Özkay ve Can, 2013; Turan-Zitouni vd., 2015; Lei ve Yan, 2022), deneysel çalışmalara siringik asit'in farklı dozlarının hayvanların motor aktiviteleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi ile başlanmıştır.

5.1. Aktivitemetre Testi Bulguları

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) uygulamalarının aktivitemetre testinde farelerin ambulator aktivite sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.1**'de gösterilmiştir [F(2,21)=1.01, p>0.05].

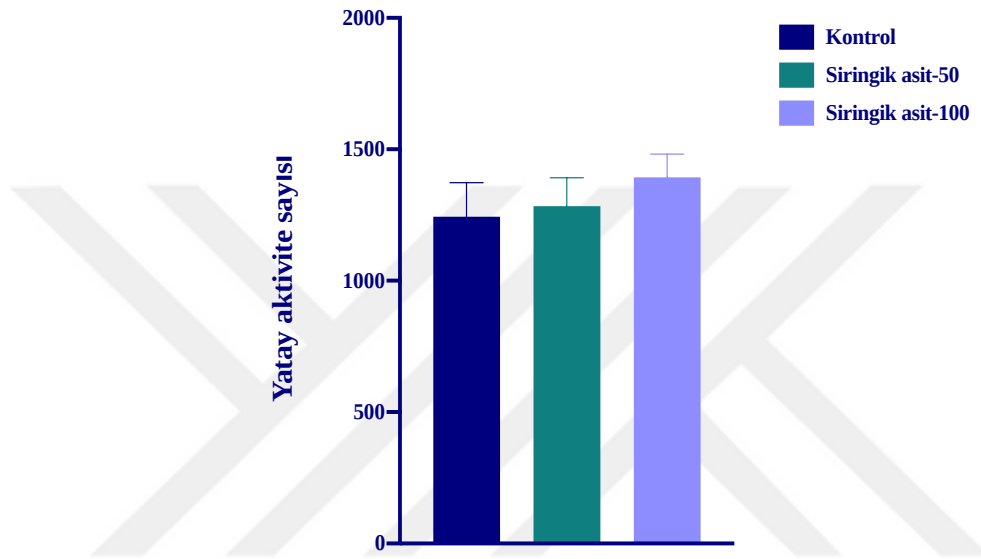
Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin ambulator aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur.



Şekil 5.1. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin ambulator aktivite sayıları üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Akut siringik asit uygulamasının (50 ve 100 mg.kg⁻¹) aktivitemetre testinde farelerin yatay aktivite sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.2**'de gösterilmiştir [F(2,21)=0.49, p>0.05].

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in farelerin yatay aktivite sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.



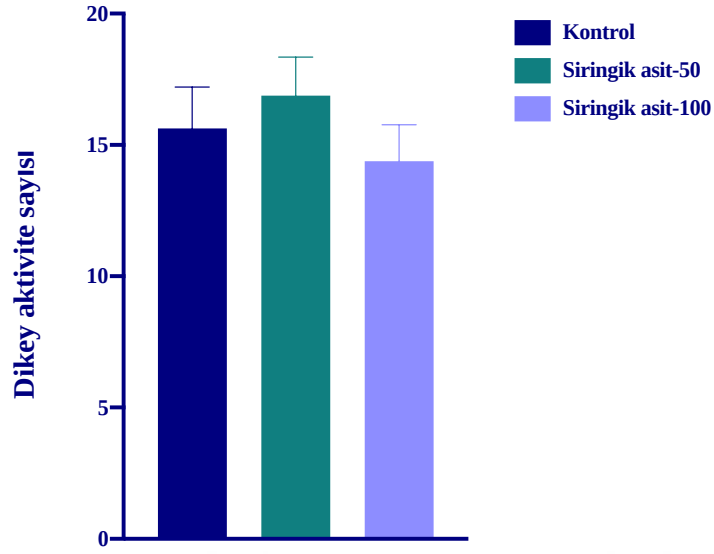
Şekil 5.2. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin yatay aktivite sayıları üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) uygulamalarının aktivitemetre testinde farelerin dikey aktivite sayıları üzerine etkisi **Şekil 5.3**'de gösterilmiştir [F(2,21)=0.71 p>0.05].

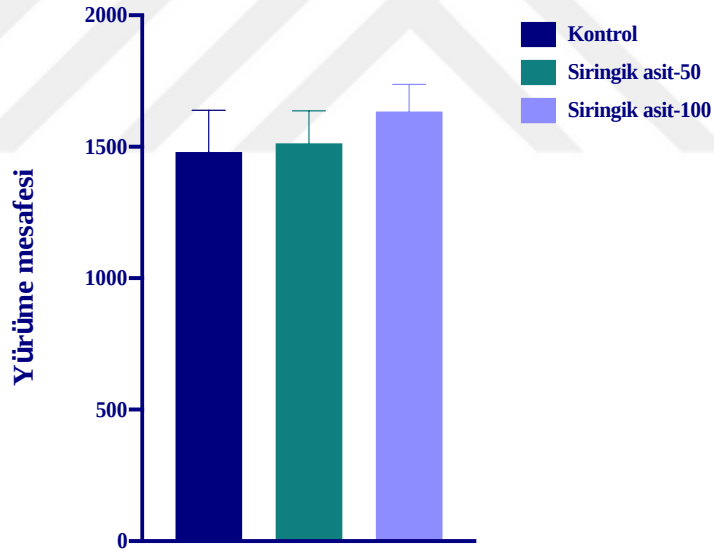
Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin dikey aktivite sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur.

Şekil 5.4'de akut uygulanan siringik asit'in (50 ve 100 mg.kg⁻¹) aktivitemetre testinde farelerin yürüme mesafeleri üzerine etkisi gösterilmiştir [F(2,21)=0.38 p>0.05].

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in farelerin yürüme mesafelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.



Şekil 5.3. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin dikey hareket sayıları üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.



Şekil 5.4. Aktivitemetre testinde kontrol solüsyonu, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin yürüme mesafeleri üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Aktivitemetre testinden elde edilen veriler, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin ambulator aktivitelerinde, dikey ve yatay aktivite sayılarında ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, siringik asit'in bu tez çalışmasında ortaya koyulan farmakolojik aktivitelerinin spesifik olduğuna işaret etmektedir.

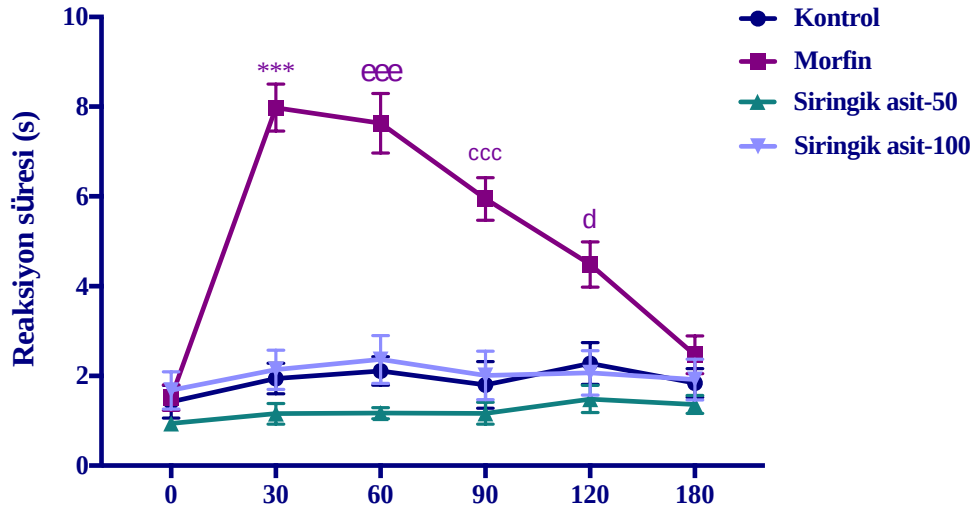
Literatürde siringik asit'in deney hayvanlarının motor performansları üzerine olan etkilerine ilişkin bazı raporlar vardır. Sıçanlara 30 gün boyunca oral yolla 20 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan siringik asit'in aktivitemetre testinde deney hayvanlarının ambulatuar, total, yatay ve dikey aktivite sayılarında ve yürüme mesafelerinde; Rota-rod testinde ise dönen milden düşme sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (Güzeld vd., 2021). Siringik asit'in oral yolla, 6 hafta boyunca, 100 mg.kg⁻¹ dozda uygulanmasının, Rota-rod testinde hayvanların dönen milden düşme sürelerini anlamlı ölçüde değiştirmedeği rapor edilmiştir (Rashedinia vd., 2020). Dalmagro ve arkadaşları tarafından yapılmış olan başka bir çalışmada 0.1 mg.kg⁻¹, 1 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹ ve 100 mg.kg⁻¹ (p.o.) dozlarda uygulanan siringik asit'in açık alan testinde farelerin yatay ve dikey yönlerdeki hareketlerinin sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Dalmagro vd., 2017; 2019). Söz konusu çalışmalar, bu tez çalışmasında aktivitemetre testinden elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

5.2. Kuyruk Sıkıştırma Testi Bulguları

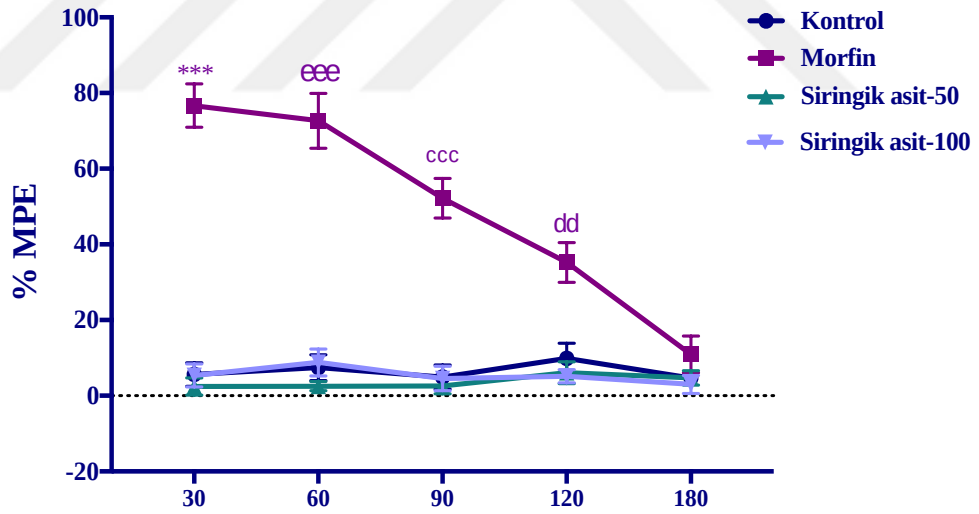
Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.5**'de gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda farelerin reaksiyon süreleri üzerinde tedavi [F(3,28)=24.60, p<0.001] ve zaman [F(3.537,99.04)=36.99, p<0.001] faktörlerinin etkili olduğu; bu iki faktör arasında da anlamlı bir etkileşim [F(15,140)=25.49, p<0.001] bulunduğu belirlenmiştir.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç morfin ise kuyruk sıkıştırma testinde 30. ve 120. dakikalar arasında farelerin reaksiyon sürelerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.

Şekil 5.6'da akut uygulanan siringik asit'in (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin'in (10 mg.kg⁻¹) kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan %MPE değerleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda %MPE değerleri üzerinde tedavi [F(3,28)=85.93, p<0.001] ve zaman [F(3.050,85.40)=19.33, p<0.001] faktörlerinin etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu iki faktör arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [F(12,112)=18.34, p<0.001].



Şekil 5.5. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p < 0.001$, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^{eee} $p < 0.001$, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^{xxx} $p < 0.001$, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^d $p < 0.05$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.



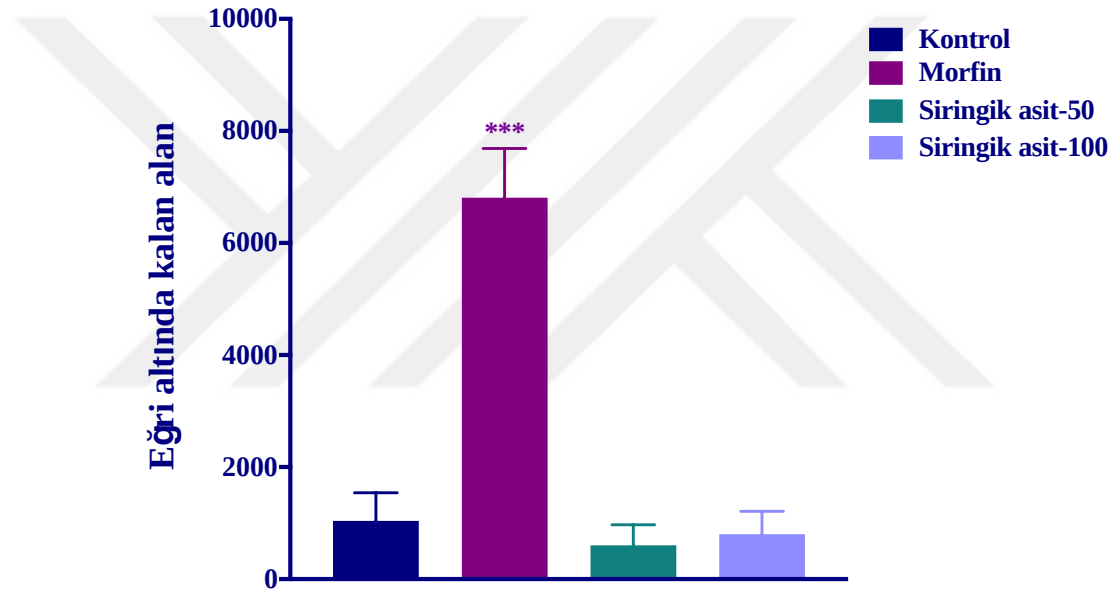
Şekil 5.6. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p < 0.001$, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^{eee} $p < 0.001$, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^{xxx} $p < 0.001$, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ^{dd} $p < 0.01$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in her iki dozda da %MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç

morfin ise kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan %MPE değerlerini 30. ve 120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının kuyruk sıkıştırma testinde hesaplanan AUC değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.7**'de gösterilmiştir [F(3,112)=27.30, p<0.001].

Çoklu karşılaştırma analizleri, referans ilaç morfin'in AUC değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdığını, ancak siringik asit'in uygulanan dozlarda söz konusu değerde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur.



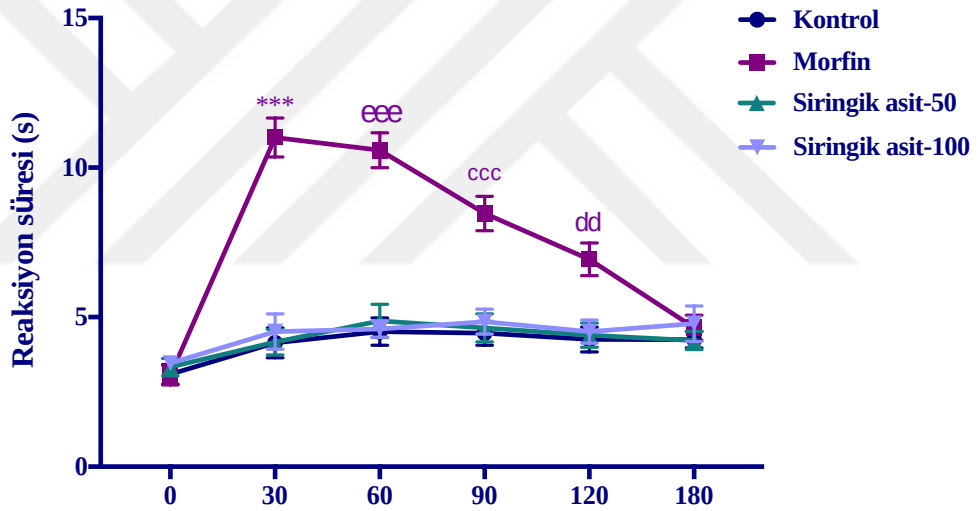
Şekil 5.7. Kuyruk sıkıştırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Kuyruk sıkıştırma testi, ajanların/ilaçların santral antinosiseptif etkinliğini değerlendirmek üzere sıklıkla tercih edilen *in vivo* bir yöntemdir. Bu testte, hayvanlar kuyruklarına uygulanan ağırlı mekanik uyarana spinal mekanizmalar aracılığı ile yanıt vermektedir (Le Bars, Gozariu ve Cadden, 2001; Kasap ve Can, 2016). Bu tez çalışmasında, siringik asit'in kuyruk sıkıştırma testlerinde farelerin reaksiyon sürelerinde, %MPE ve AUC değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamış olması, bu fenolik bileşiğin spinal düzeyde antinosiseptif bir aktiviteye sahip olmadığını ortaya koymuştur.

5.3. Kuyruk Daldırma Testi Bulguları

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının kuyruk daldırma testinde farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.8**'de gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda farelerin reaksiyon süreleri üzerinde tedavi [$F(3,28)=23.70$, $p<0.001$] ve zaman [$F(3.967,111.1)=42.12$, $p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğu; bu iki faktör arasında da anlamlı bir etkileşim [$F(15,140)=18.38$, $p<0.001$] bulunduğu belirlenmiştir.

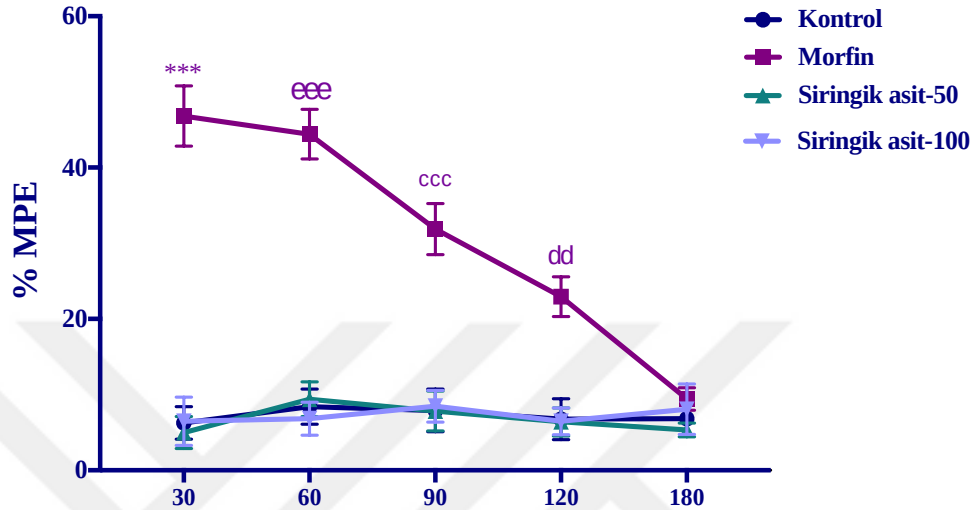
Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç morfin ise kuyruk daldırma testinde farelerin reaksiyon sürelerini 30. ve 120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.



Şekil 5.8. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p<0.001$, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p<0.001$, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p<0.001$, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ** $p<0.01$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.9'da akut uygulanan siringik asit'in (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin'in (10 mg.kg⁻¹) kuyruk daldırma testinde hesaplanan %MPE değerleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda %MPE değerleri üzerinde tedavi [$F(3,28)=50.14$, $p<0.001$] ve zaman [$F(3.545,99.25)=14.88$, $p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu iki faktör arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$F(12,112)=13.53$, $p<0.001$].

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in her iki dozda %MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç morfin ise kuyruk daldırma testinde hesaplanan %MPE değerlerini 30. ve 120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.

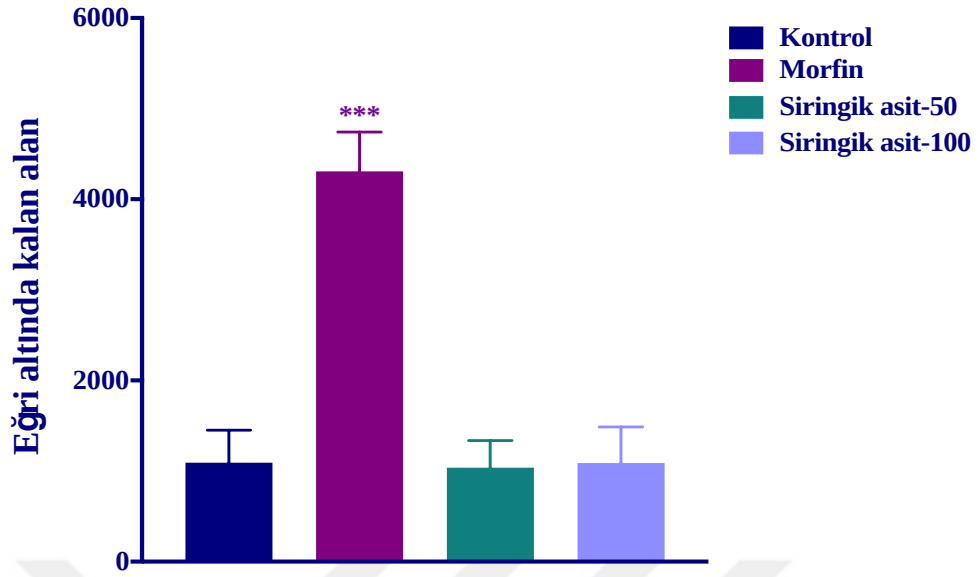


Şekil 5.9. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p<0.001$, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: eee $p<0.001$, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ccc $p<0.001$, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: dd $p<0.01$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının kuyruk daldırma testinde hesaplanan AUC değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.10**'da gösterilmiştir [$F(3,112)=18.48$, $p<0.001$].

Çoklu karşılaştırma analizleri, referans ilaç morfin'in AUC değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdığını, siringik asit'in uygulanan dozlarda söz konusu değerde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.

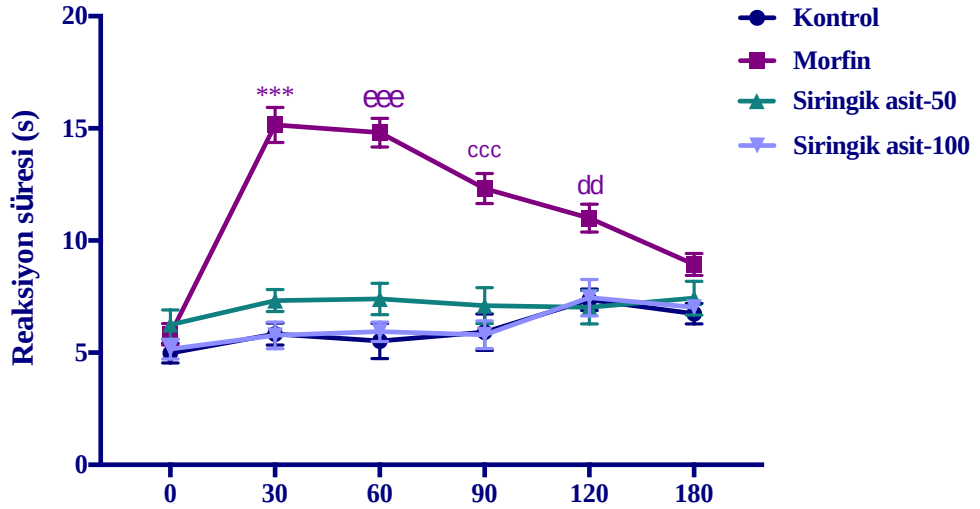
Bu tez çalışmasında siringik asit'in termal nosiseptif uyarana karşı spinal düzeydeki antinosiseptif aktivite potansiyelini değerlendirmek üzere, kuyruk daldırma testleri yapılmıştır (Shajib vd., 2018; Islam vd., 2019). Siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin reaksiyon sürelerinde, %MPE ve AUC değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamış olması bu fenolik bileşiğin termal ağrılı uyarıyı taşıyan spinal nosiseptif yolları da etkilemediğini ortaya koymuştur.



Şekil 5.10. Kuyruk daldırma testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

5.4.Sıcak Plaka Testi Bulguları

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıcak plaka testinde farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.11**'de gösterilmiştir.

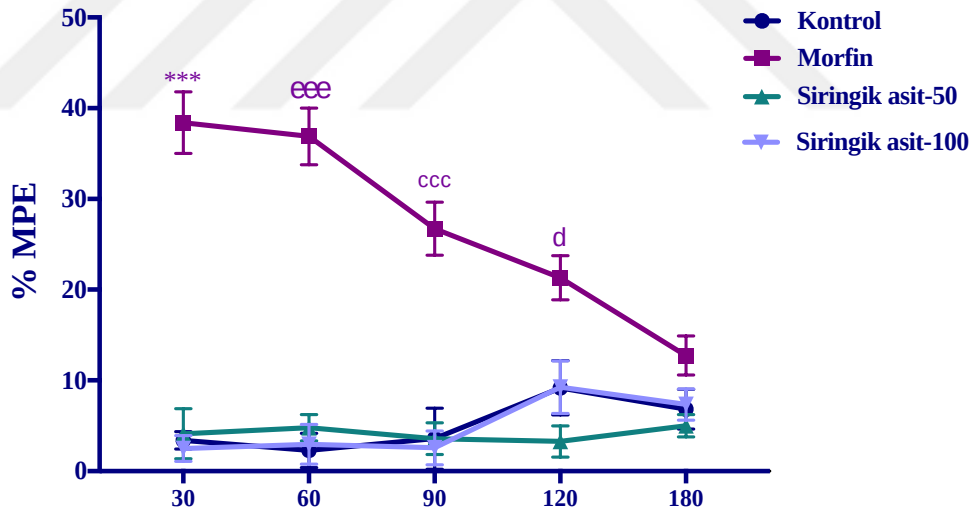


Şekil 5.11. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin reaksiyon süreleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: eee p<0.001, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: xxxp<0.001, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: dd p<0.01. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda farelerin reaksiyon süreleri üzerinde tedavi [F(3,28)=31.64, $p<0.001$] ve zaman [F(4,030,112.8)=21.44, $p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğu; bu iki faktör arasında da anlamlı bir etkileşim [F(15,140)=14.11, $p<0.001$] bulunduğu belirlenmiştir.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda farelerin yanıt sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç morfin ise sıcak plaka testinde farelerin reaksiyon sürelerini 30. ve 120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.

Şekil 5.12'de akut uygulanan siringik asit'in (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin'in (10 mg.kg⁻¹) sıcak plaka testinde hesaplanan %MPE değerleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonucunda %MPE değerleri üzerinde tedavi [F(3,28)=59.87, $p<0.001$] ve zaman [F(3,539,99.10)=2.96, $p<0.05$] faktörlerinin etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu iki faktör arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [F(12,112)=9.82, $p<0.001$].

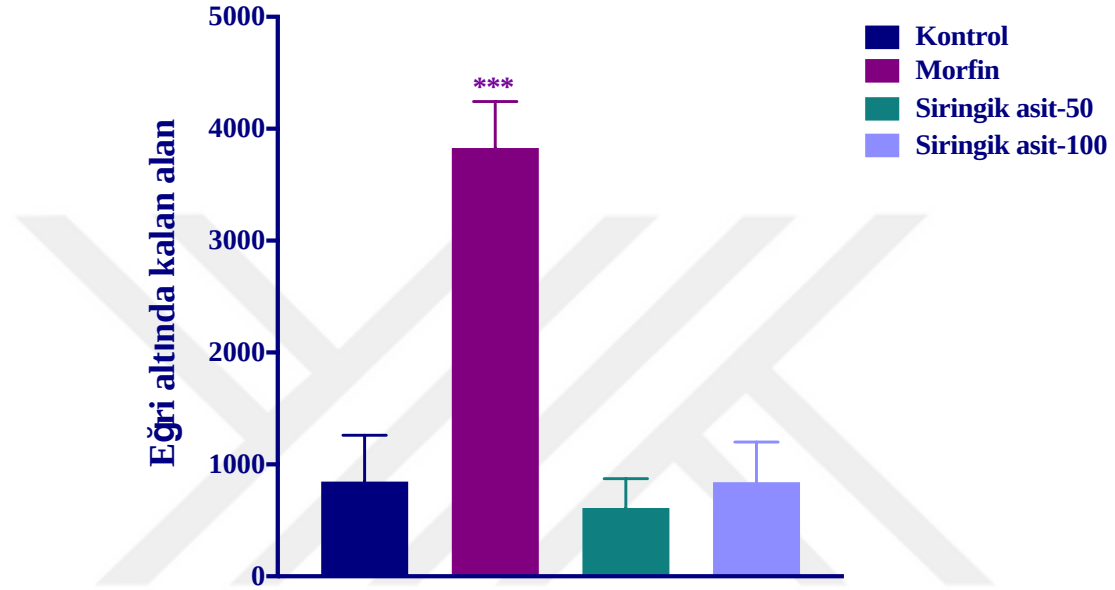


Şekil 5.12. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının %MPE değerleri üzerine etkisi. 30. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p<0.001$, 60. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: eee $p<0.001$, 90. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ccc $p<0.001$, 120. dakikada kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: d $p<0.05$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in her iki dozda %MPE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç

morfin ise sıcak plaka testinde hesaplanan %MPE değerlerini 30. ve 120. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırmıştır.

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıcak plaka testinde hesaplanan AUC değerleri üzerine etkisi Şekil 5.13’de gösterilmiştir [F(3,112)=17.31, p<0.001].



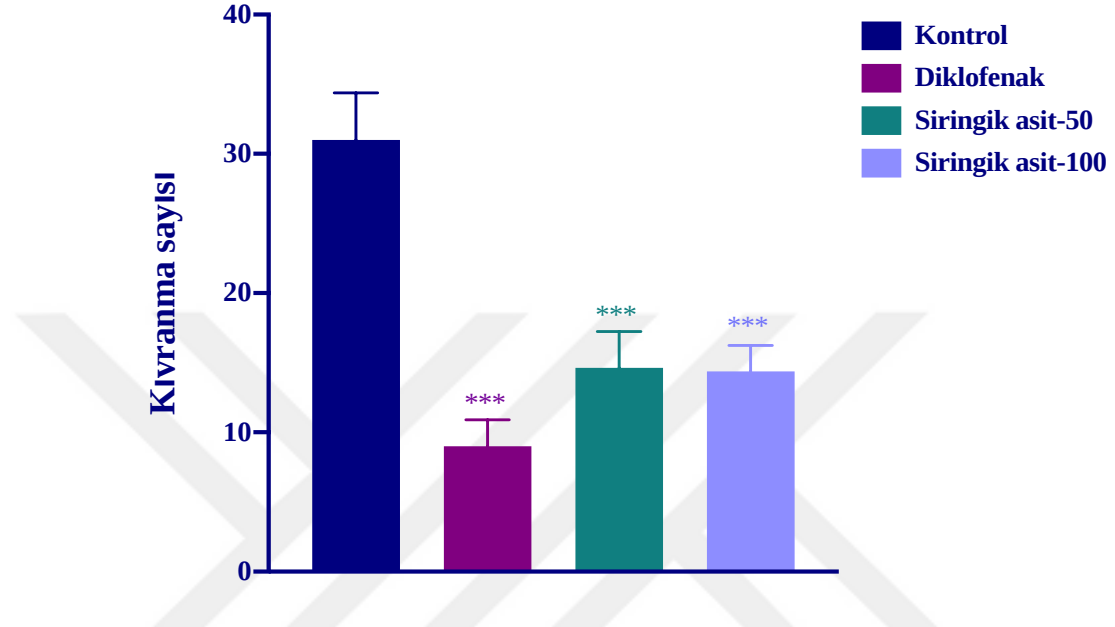
Şekil 5.13. Sıcak plaka testinde kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının AUC değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çoklu karşılaştırma analizleri, referans ilaç morfin’in AUC değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdığını, siringik asit’in uygulanan dozlarda söz konusu değerde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.

Bu tez çalışması kapsamında, siringik asit’in termal nosiseptif uyarana karşı supraspinal düzeydeki antinoseptif aktivitesini değerlendirmek üzere sıcak plaka testleri yapılmıştır (Le Bars, Gozariu ve Cadden, 2001; Kasap ve Can, 2016; Islam vd., 2019). Elde edilen veriler siringik asit’in uygulanan dozlarda farelerin reaksiyon sürelerinde, %MPE ve AUC değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığına işaret etmiştir. Bu bulgular, siringik asit’in termal ağrılı uyarıyı taşıyan spinal nosiseptif yolların yanı sıra supraspinal nosiseptif yolları da etkilemediğini ortaya koymuştur.

5.5. Asetik Asit ile İndüklenen Kıvrınma Testi Bulguları

Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde farelerin kıvrınma davranışlarının sayısı üzerine etkisi Şekil 5.14’de gösterilmiştir [F(3,28)=14.36, p<0.001].



Şekil 5.14. Asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin kıvrınma davranışlarının sayısı üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit’in ve referans ilaç diklofenak’ın farelerin kıvrınma davranışlarının sayısını istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttığını ortaya koymuştur.

50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanan siringik asit’in ve referans ilaç diklofenak’ın asetik asit ile indüklenen kıvrınma testindeki % analjezi değerleri Çizelge 5.1’ de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. Siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak’ın (20 mg.kg⁻¹) asetik asit ile indüklenen kıvrınma testindeki % analjezi değerleri

	% Analjezi
Diklofenak	70,97
Siringik asit-50	52,82
Siringik asit-100	53,63

Asetik asit ile indüklenen kıvranma testi, ilaçların/ajanların periferik analjezik etki potansiyellerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir viseral ağrı modelidir. Asetik asit enjeksiyonunun abdominal kasılmalarla sonuçlanan visserosomatik reflekse neden olduğu bilinmektedir. Periton boşluğuna uygulanan asetik asit'in primer afferent yollarda bulunan non-selektif katyon kanallarını doğrudan aktive edebildiği gibi prostaglandinler, sitokinler, serotonin, bradikinin, histamin gibi çeşitli endojen mediyatörlerin salınımını uyarak ya da periferik dokularda COX ve LOX üretimini artırarak da nosisepsiyona neden olduğu bildirilmiştir. Asetik asit enjeksiyonu ile salınan inflamatuvar mediatörlerin, periton boşluğunda protein sızıntısını, vasküler permeabiliteyi ve nötrofil infiltrasyonunu artırdığı ve böylece lokal dokuların inflamasyonunu şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Le Bars, Gozariu ve Cadden, 2001; Ismail vd., 2016; Islam vd., 2019; Ferdous vd., 2020; Lei ve Yan, 2022).

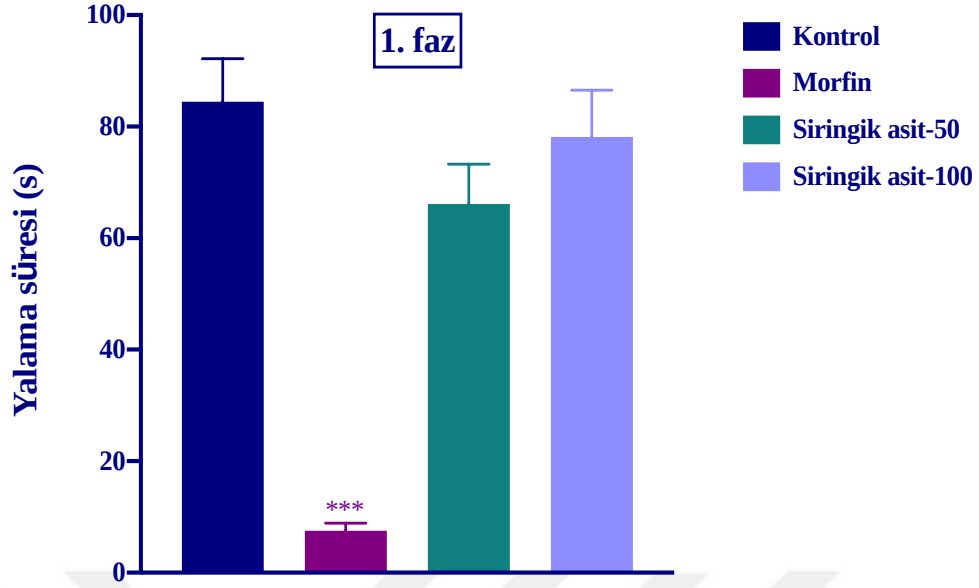
Bu tez çalışmasında, siringik asit, uygulanan dozlarda farelerin asetik asit ile indüklenen kıvranma davranışı sayılarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır. Bu bulgular, siringik asit'in periferik antinosisseptif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Siringik asit'in asetik asit ile indüklenen kıvranma testindeki antinosisseptif etkisinin, endojen aljezik mediatörlerin salınımının inhibisyonu, dorsal boynuza giren iletim yollarının inhibisyonu ve/veya primer afferent nöronların sinir uçlarındaki inhibitör aktivitenin uyarılması ile ilişkili olması mümkündür.

5.6. Formalin Testi Bulguları

Bu tez çalışmasında siringik asit'in antinosisseptif etkisini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen bir diğer metod formalin testidir.

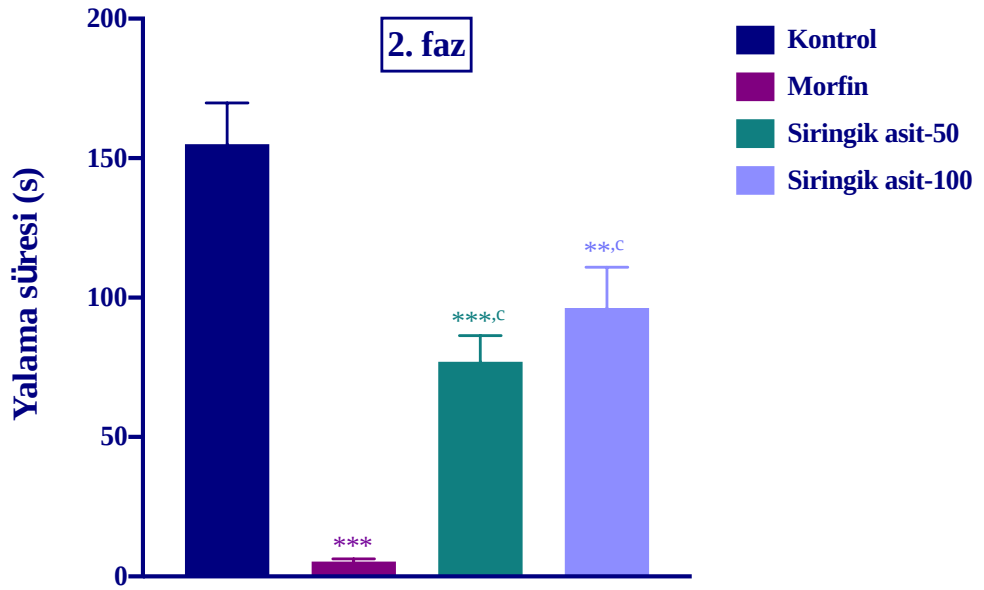
Akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin (10 mg.kg⁻¹) uygulamalarının formalin testinin birinci fazında farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi **Şekil 5.15**'de gösterilmiştir [F(3,28)=27.20, p<0.001].

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in uygulanan dozlarda testin birinci fazında farelerin pençe yalama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur. Referans ilaç morfin ise formalin testinin ilk fazında farelerin pençe yalama sürelerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaltmıştır.



Şekil 5.15. Formalin testinin birinci fazında kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Şekil 5.16’da akut uygulanan siringik asit’in (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin’in (10 mg.kg⁻¹), formalin testinin ikinci fazında farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi gösterilmiştir [F(3,28)=28.98 p<0.001].



Şekil 5.16. Formalin testinin ikinci fazında kontrol solüsyonu, 10 mg.kg⁻¹ morfin, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının farelerin pençe yalama süreleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: **p<0.01, ***p<0.001, morfin grubuna göre anlamlı farklılık: ^cp<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çoklu karşılaştırma analizleri, siringik asit'in ve referans ilaç morfin'in testin ikinci fazında farelerin pençe yalama sürelerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttığını ortaya koymuştur.

50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanan siringik asit'in ve referans ilaç morfin'in formalin testinin her iki fazındaki % analjezi değerleri **Çizelge 5.2'** de gösterilmiştir.

Çizelge 5.2. Siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve morfin'in (10 mg.kg⁻¹) formalin testinin her iki fazındaki % analjezi değerleri

	% Analjezi (erken faz)	% Analjezi (geç faz)
Morfin	91,12	96,53
Siringik asit-50	21,75	50,32
Siringik asit-100	7,54	37,90

İlaçların/ajanların santral ve/veya periferik antinosiseptif etkisini araştırmak için sıklıkla kullanılan bir test olan formalin testinde, rodentlere intraplantar yoldan uygulanan formalin'in iki fazlı bir nosiseptif yanıtı sebep olduğu bilinmektedir. Formalin enjeksiyonundan hemen sonra başlayan ilk faz “erken” veya “nörojenik” faz olarak bilinir. İkinci faz ise inflamatuvar faz olarak kabul edilir. Nörojenik faz nosiseptörlerin doğrudan uyarıldığı ve özellikle C lifleri ile taşınan santral aracılı ağrıyı içeren fazdır. İnflamatuvar faz ise, periferik dokularda histamin, prostaglandinler, serotonin ve bradikinin gibi farklı mediyatörlerin salınımı ve spinal dorsal boynuzdaki fonksiyonel değişiklikler ile indüklenen fazdır. Santral etkili analjezik ilaçların formalin testinin her iki fazını, periferik etkili ilaçların ise testin sadece geç fazını inhibe ettikleri gösterilmiştir (Hunskar ve Hole, 1987; Tjølsen vd., 1992; Islam vd., 2019; Chy vd., 2021). Bu tez çalışmasında siringik asit uygulamaları formalin testinin birinci fazında farelerin pençe yalama sürelerinde bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgu, siringik asit'in santral antinosiseptif etkisinin olmadığını ortaya koymuş ve kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve sıcak plaka testlerinden elde edilen bulguları desteklemiştir. Diğer yandan siringik asit'in formalin testinin ikinci fazını inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu bulgu ise asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinden elde edilen bulguları desteklemiştir.

Literatürde içeriğinde siringik asit bulunan çeşitli bitki ekstraktlarının antinosiseptif etkinlik gösterdiğine ilişkin bazı çalışmalar bulunmaktadır (Gias vd., 2020; Semaoui vd.,

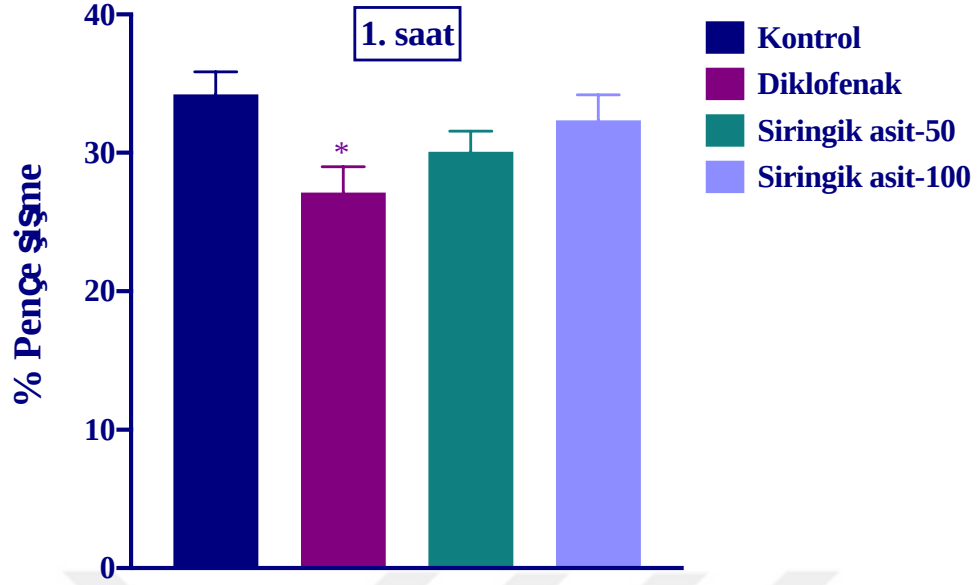
2021). Saf siringik asit'in ağrı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Pawar ve arkadaşları tarafından bir çalışmada, diyabetik nöropati modeli oluşturulmuş olan sıçanlara 5 hafta süre ile 12.5, 25 ve 50 mg.kg⁻¹ dozlarda oral yolla siringik asit uygulanmıştır. Tedavi sonrasında siringik asit'in diyabetik hayvanların kan glukozlarını düşürdüğü, bu hayvanlarda gelişen mekanik ve termal allodini ve hiperaljeziyi iyileştirdiği ve diyabetik hayvanlarda azalan motor sinir iletim hızını (m/s) artırdığı bildirilmiştir (Pawar, Upaganlawar ve Upasani, 2021). Siringik asit'in akut antinosiseptif etkinliğinin araştırıldığı sadece bir adet çalışma vardır. Okur ve Şakul (2021) tarafından yapılan bu çalışmada Balb/c farelere 10, 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda oral yolla uygulanan siringik asit'in antinosiseptif etkinliği termal nosiseptif uyaranların uygulandığı sıcak plaka ve kuyruk çekme testleri ile araştırılmıştır. Deneyler sonucunda siringik asit'in her iki testte 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda %MPE değerlerini artırdığı, bu etkiye nikotinic, α_2 adrenerjik ve opioidergik reseptörlerin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile örtüşmemektedir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda siringik asit'in, uygulanmasından itibaren 180 dakika süre ile herhangi bir antinosiseptif etkinlik göstermediği saptanmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında, asetik asit ile indüklenen kıvrınma ve formalin testlerinden elde edilen bulguların ışığında, siringik asit'in antiinflamatuvar etkisi de araştırılmıştır.

5.7. Karragenin ile İndüklenen İnflamasyon Testi Bulguları

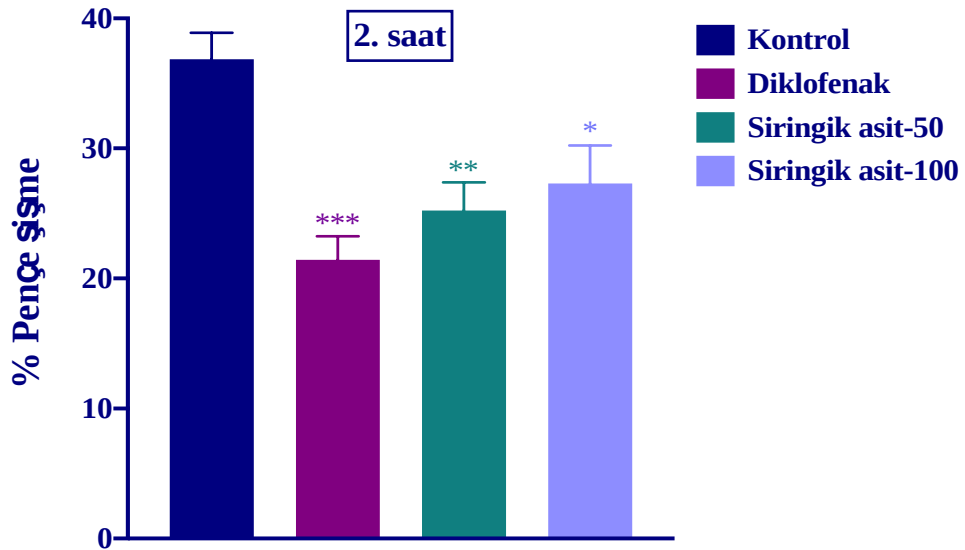
Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde, akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının, karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.17**'de gösterilmiştir [$F(3,28)=3.19$, $p<0.05$].

Çoklu karşılaştırma analizleri, referans ilaç diklofenak'ın karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra sıçanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını, siringik asit'in ise sıçanların pençe ödeminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.



Şekil 5.17. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 1 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *p<0.05. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

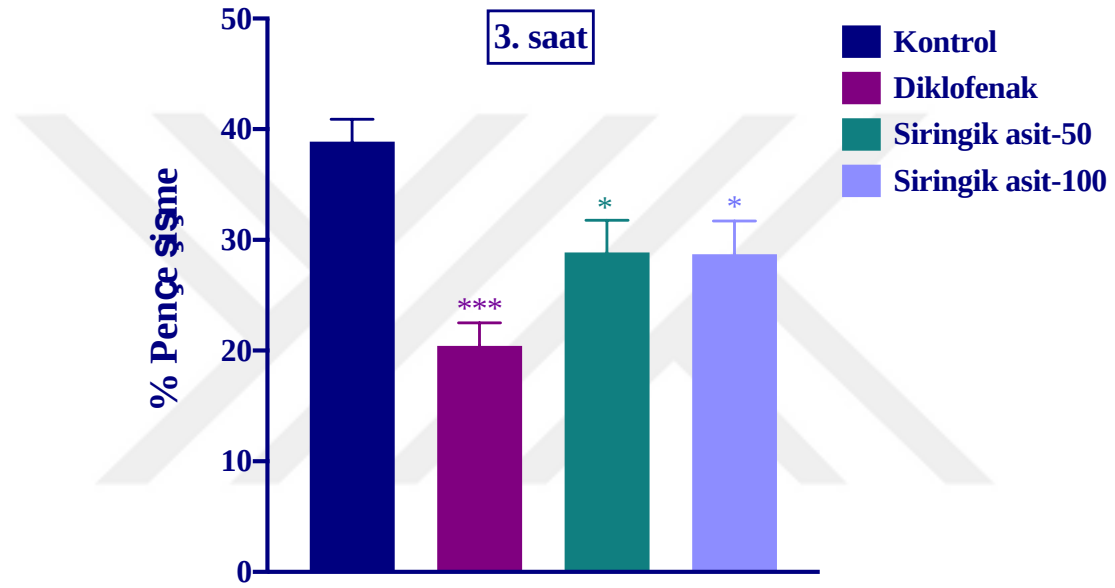
Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde, akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanların karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.18**'de gösterilmiştir [F(3,28)=8.36, p<0.001].



Şekil 5.18. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Çoklu karşılaştırma analizleri, sirinjik asit'in ve referans ilaç diklofenak'ın uygulanan dozlarda karragenin enjeksiyonundan 2 saat sonra sıçanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur.

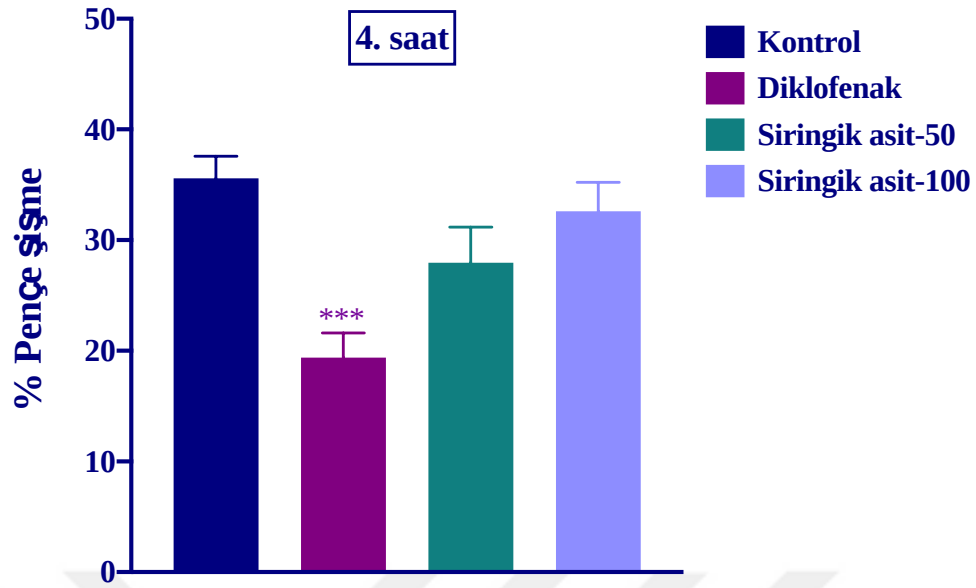
Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde, akut sirinjik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanların karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.19**'da gösterilmiştir [F(3,28)=8.86, p<0.001].



Şekil 5.19. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ sirinjik asit ve 100 mg.kg⁻¹ sirinjik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *p<0.05, ***p<0.001. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

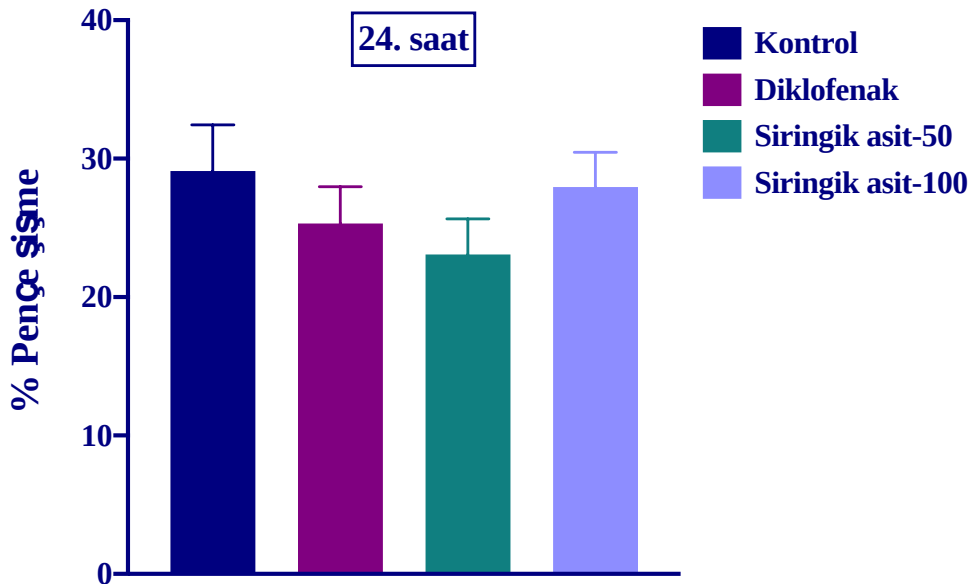
Çoklu karşılaştırma analizleri, sirinjik asit'in ve referans ilaç diklofenak'ın uygulanan dozlarda karragenin enjeksiyonundan 3 saat sonra sıçanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur.

Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde, akut sirinjik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanların karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.20**'de gösterilmiştir [F(3,28)=7.69, p<0.001]. Çoklu karşılaştırma analizleri, referans ilaç diklofenak'ın karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra sıçanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltırken sirinjik asit'in uygulanan dozlarda sıçanların pençe ödeminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.



Şekil 5.20. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 4 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi. Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık: *** $p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde, akut siringik asit (50 ve 100 mg.kg⁻¹) ve diklofenak (20 mg.kg⁻¹) uygulamalarının sıçanların karragenin enjeksiyonundan 24 saat sonra ölçülen pençe ödemi değerleri üzerine etkisi **Şekil 5.21**'de gösterilmiştir [F(3,28)=0.95, $p > 0.05$].



Şekil 5.21. Karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde kontrol solüsyonu, 20 mg.kg⁻¹ diklofenak, 50 mg.kg⁻¹ siringik asit ve 100 mg.kg⁻¹ siringik asit uygulamalarının karragenin enjeksiyonundan 24 saat sonra sıçanların % pençe şişme değerleri üzerine etkisi. Tek yönlü ANOVA, takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çoklu karşılaştırma analizleri ne siringik asit'in ne de referans ilaç diklofenak'ın uygulanan dozlarda karragenin enjeksiyonundan 24 saat sonra sıçanların pençe ödeminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur.

Karragenin ile indüklenen inflamasyon testi ilaçların/ajanların antiinflamatuvar etkilerini değerlendirmek üzere sıklıkla kullanılan, geçerliliği ve güvenilirliği oldukça yüksek *in vivo* bir testtir. Sıçanların arka pençelerine yapılan karragenin enjeksiyonu, bifazik inflamatuvar yanıtına neden olur. İlk faz (enjeksiyondan 0-1 saat sonra) ağırlıklı olarak histamin, serotonin ve bradikinin gibi mediyatörlerin salınımı ile ilişkili non-fagozitik fazdır. İkinci faz (enjeksiyondan 2 saat sonra) ise polimorfonükleer lökositlerin (özellikle nötrofillerin) infiltrasyonu ve prostaglandinlerin (özellikle PGE₂), çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi), COX-2'nin, oksijen türevli serbest radikallerin, nitrik oksit'in ve kinin benzeri maddelerin artan üretimi ilişkili, hızlı şişmenin olduğu faz olarak değerlendirilmektedir (Turan-Zitouni vd., 2015; Islam vd., 2019; Avcı vd., 2020; Szandruk-Bender vd., 2021).

Bu tez çalışmasında, referans ilaç diklofenak'ın karragenin enjeksiyondan 1, 2, 3 ve 4 saat sonraki inflamasyonu; siringik asit'in ise karragenin enjeksiyondan 2 ve 3 saat sonraki inflamasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir. Siringik asit'in karragenin ile indüklenen inflamasyon testinin ikinci fazında sıçanların pençe ödeminin azaltıcı etki göstermiş olması, bu polifenol'ün antiinflamatuvar etkinliğinde örneğin prostaglandinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonunun ya da inflamatuvar hücre infiltrasyonundaki azalmanın rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir.

İçeriğinde siringik asit bulunan çeşitli bitki ekstrelerinin antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği *in vitro* çalışmalar ile belirlenmiştir (Lee vd., 2013; Qabaha vd., 2016; Lin vd., 2017; Hu vd., 2018; Rjeibi vd., 2020; Ma, Zhang ve Xu 2021). Bu fenolik asiti taşıyan bitkilerin söz konusu etkinliği karragenin ile indüklenen inflamasyon testinde de gösterilmiştir (Monforte vd., 2014; Gias vd., 2020; Rjeibi vd., 2020; El-Hawary vd., 2022; Semaoui vd., 2021). Ayrıca, siringik asit içeren bitki ekstrelerinin inflamasyon ile ilişkili çeşitli hastalık modellerindeki etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda da ekstrelerin antiinflamatuvar aktiviteleri ortaya konulmuştur (Costa vd., 2016; Zou vd., 2017; Lee vd., 2013; Awan vd., 2022).

Literatürde siringik asit'in antiinflamatuvar etkisini bildiren bazı *in vitro* çalışmalar yer almaktadır (Yoo vd., 2017; Fang vd., 2019; Xu vd., 2020; Shahzad vd., 2020; Xiang ve Xiao, 2022). Ayrıca patogenezinde inflamatuvar süreçlerin önemli rol oynadığı Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, hepatik ensefalopati, septik şok, diyabetik yara, astım, obezite, karaciğer hasarı ve kolit gibi durumların deney hayvanlarında modellendiği çalışmalarda, saf olarak uygulanan siringik asit'in hastalık koşullarında artmış olan inflamatuvar mediyatörlerin ve/veya proinflamatuvar sitokin seviyelerini/ekspresyonlarını azaltarak (Rekha, Selvakumar ve Sivakamasundari, 2014; Ham vd., 2016; Yan vd., 2016; Fang vd., 2019; Li vd., 2019; Ren vd., 2019; Zhao vd., 2020; Güzelad vd., 2021; Okkay vd., 2022; Gheena vd., 2022) ya da azalmış olan antiinflamatuvar sitokin seviyelerini artırarak (Li vd., 2019; Ren vd., 2019; Okkay vd., 2022) antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Diyabetik nöropatili sıçanlarla gerçekleştirilen bir çalışmada, 25 ve 50 mg.ml⁻¹ dozlarda uygulanan siringik asit'in siyatik sinirdeki inflamasyonu; bu fenolik bileşiğin 100 mg.ml⁻¹'lik dozunun ise hem inflamasyonu hem de demiyelinizasyonu azalttığı rapor edilmiştir (Rashedinia vd., 2020). Chanda ve arkadaşları tarafından yapılmış başka bir çalışmada, Wistar sıçanlara 25 ve 50 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanan siringik asit'in potansiyel antiinflamatuvar etkinliği “karragenin ile indüklenen pençe ödemi” ve “komple Freud Adjuvanı (CFA)-indüklenen artrit” modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen bulgular siringik asit'in her iki modelde de sıçanların pençe ödemlerini azalttığına ve TNF- α ve IL-6 seviyelerini düşürdüğüne işaret etmiştir (Chanda, Pai ve Juvekar, 2020). Sözü edilen raporlar, bu tez çalışmasının siringik asit'in antiinflamatuvar etkilerini ortaya koyan bulgularını destekler niteliktedir.

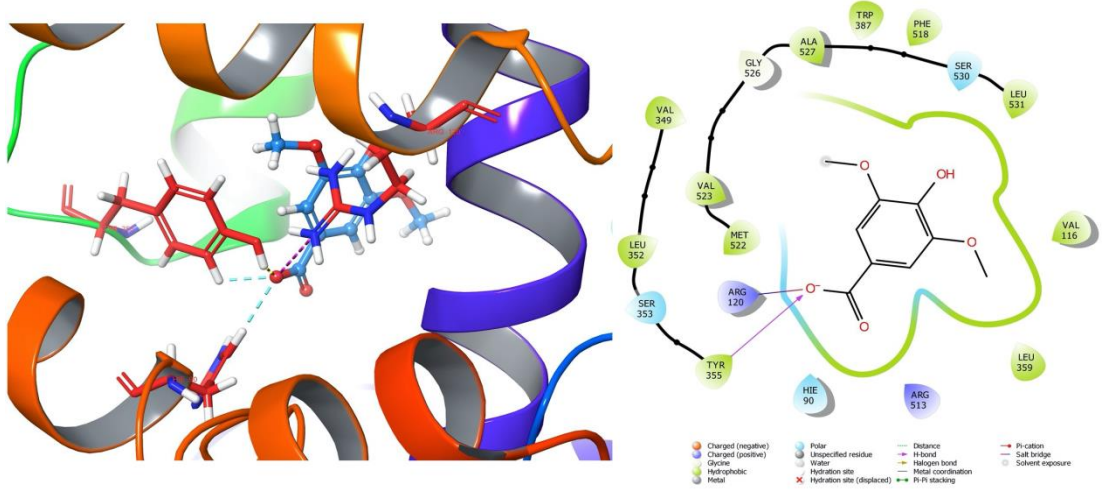
5.8. Moleküler Docking Çalışmalarının Sonuçları

In vivo deneylerin sonuçlarına göre siringik asit'in periferik antinosiseptik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etkilerin mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla moleküler docking çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda analjezi ve inflamasyon süreçlerinde önemli rolleri olan COX ve LOX enzimlerine odaklanılmıştır (Clària ve Romano, 2005; Giménez-Bastida vd., 2021).

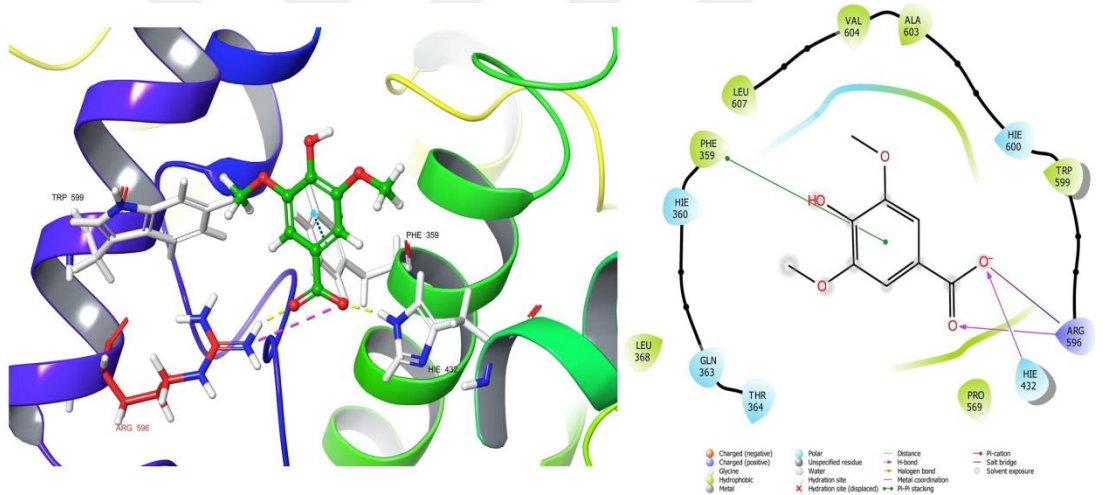
Siringik asit'in COX-1 enzimi ile ilişkisi iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) olarak **Şekil 5.22**'de sunulmuştur. Siringik asit'in COX-1'e yerleştiği ancak; COX inhibisyonu için elzem olarak tanımlanan Tyr355 ve Arg120 aminoasitlerinin (Abdelazeem vd., 2017;

Figure 1 displays the binding site of the protein and the chemical structure of the ligand. The left panel shows a 3D ribbon diagram of the protein binding site with the ligand (red sticks) and various residues (LEU 351, SER 330, ARG 334, GLY 526, LEU 352, SER 353, MET 522, TRP 387, MET 523, LEU 354, VAL 349, ILE 523, PHE 518, TYR 355, VAL 516, LEU 359) labeled. The right panel shows the chemical structure of the ligand (a substituted benzene ring) and a network diagram of the binding site residues (SER 530, ALA 527, GLY 526, PHE 518, VAL 349, ILE 523, MET 522, LEU 352, SER 353, TRP 387, TYR 355, VAL 516, LEU 359, LEU 534, LEU 531) connected by lines representing interactions. A legend at the bottom explains the symbols used in the network diagram.

Sekil 5.24'de, 5-LOX enziminin aktif cebinde siringik asit'in 2D ve 3D pozları



Şekil 5.23. Siringik asit'in COX-2 enziminin aktif cebindeki 2D ve 3D pozları. 3D pozda, enzim inhibitör aktivitesi için anahtar rezidülerin karbonları kırmızı, etkileşime giren diğer rezidülerin karbonları beyazdır.



Şekil 5.24. Siringik asit'in 5-LOX enziminin aktif cebindeki 2D ve 3D pozları. 3D pozda, enzim inhibitör aktivitesi için anahtar rezidülerin karbonları kırmızı, etkileşime giren diğer rezidülerin karbonları beyazdır.

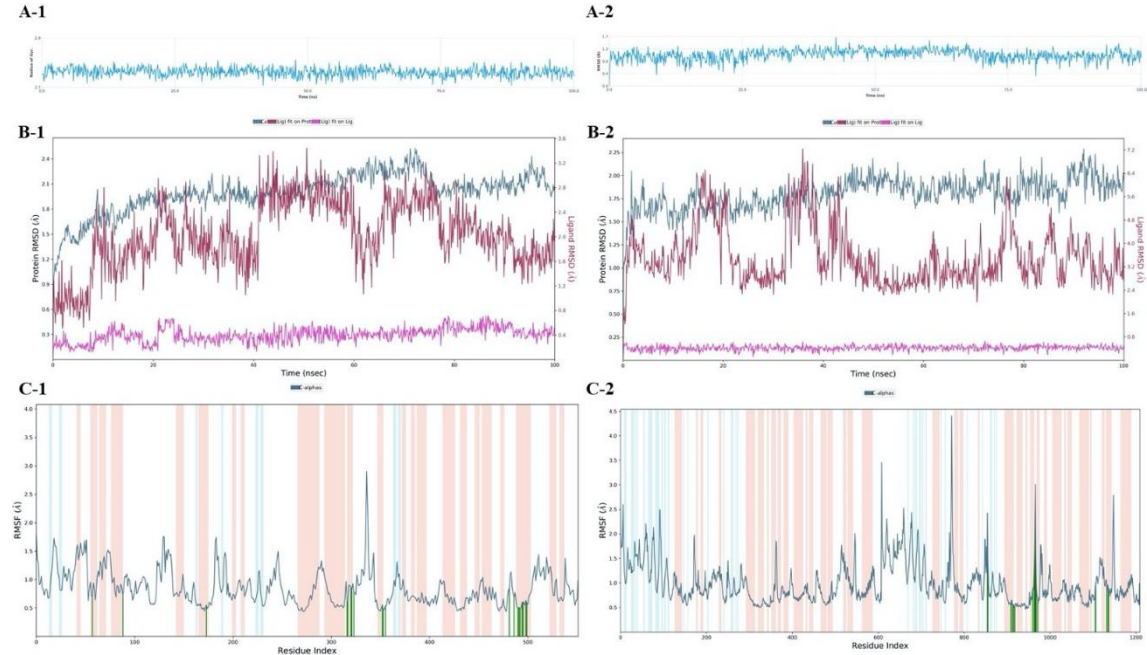
Siringik asit'in COX-2 ve 5-LOX enzimleri olan kenetlenmelerini ortaya koyan moleküler modelleme çalışmaları, bu fenolik bileşiğin periferik antinositif ve antiinflamatuvar etkisinin bu iki enzimle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular siringik asit'in COX-2 ve/veya 5-LOX enzimi ile etkileşiminin modellendiği veya bu enzimleri inhibe edici aktivitelerinin bildirildiği önceki çalışmalar ile uyumludur (Stanikunaite vd., 2009; Habza-Kowalska vd., 2021).

Bu tez çalışmasının bir sonraki adımında siringik asit'in COX-2 ve 5-LOX enzimleri ile etkileşiminin zamana bağlı değişimini incelemek üzere MDS çalışmaları yapılmıştır.

5.9. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışmalarının (MDS) Sonuçları

MDS çalışmalarında, ligand-protein etkileşimlerinin değerlendirilmesi için öncelikle ligand-protein kompleksinin stabilitesinin incelenmesi gerekmektedir.

Siringik asit-COX-2 (Şekil 5.25 A1-C1) ve siringik asit-5-LOX (Şekil 5.25 A2-C2) enzim komplekslerinin stabilite grafikleri incelendiğinde, Rg grafiğinin düşük dalgalanmalar gösterdiği, proteinin RMSD değerlerinin 1-3 Å arasında olduğu ve RMSF grafiğinde etkileşime giren rezidülerin dalgalanma değerlerinin azaldığı ortaya konulmuştur. Elde edilen bu değerlerin literatürde belirtilen standartlara uygun olması nedeniyle (Desmond, 2020), her iki ligand-protein kompleksinin de stabil olduğu söylenebilir.

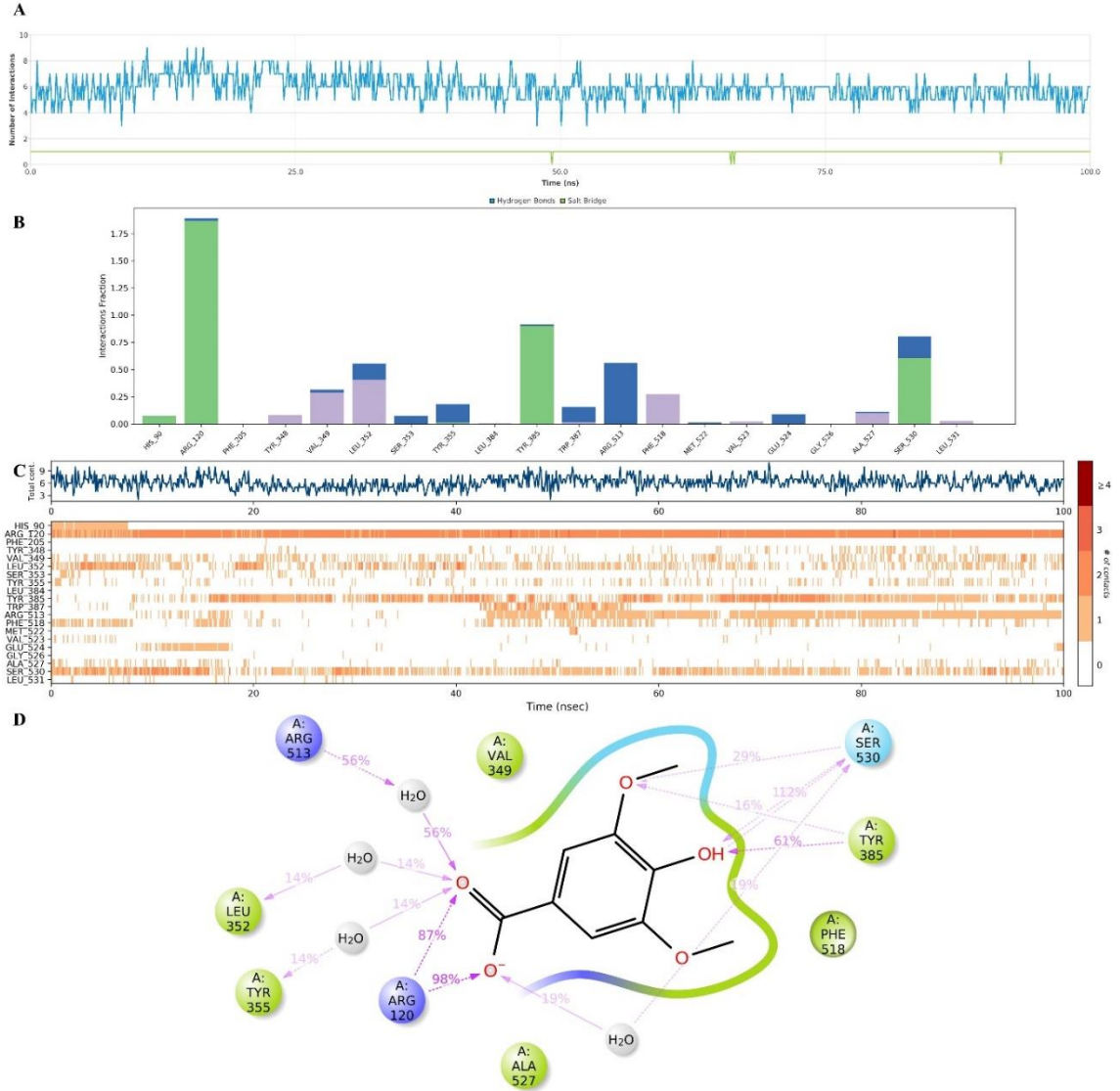


Şekil 5.25. Siringik asit-COX-2 (A1, B1, C1) ve siringik asit-5-LOX (A2, B2, C2) enzim komplekslerinin stabilite diyagramları A: Rg grafiği; B: RMSD grafiği; C: RMSF grafiği.

MDS çalışmalarında, elde edilen verilerin güvenilir olması için simülasyonun bir kısmının veya tamamının kararlılık göstermesi gerektiği bilinmektedir (Sliwoski vd., 2014). Bu çalışmada, COX-2 ve 5-LOX enzimleri için yapılan simülasyonlarda,

kararlılığın simülasyon süreleri boyunca korunmuş olması nedeniyle elde edilen verilerin (Şekil 5.26 ve Şekil 5.27) güvenilir olduğu kabul edilebilir.

Şekil 5.26’da siringik asit-COX-2 enzim kompleksinin MDS’deki etkileşim sonuçları görüntülenmiştir.



Şekil 5.26. Siringik asit-COX-2 enzim kompleksinin etkileşim diyagramları **A:** Etkileşim-etkileşim türlerinin sayısı ve zaman grafiği; **B:** Residülere göre etkileşim fraksiyonları-etkileşim türlerinin grafiği; **C:** Rezidü-zaman grafiği için toplam etkileşim; **D:** COX-2 enziminin aktif cebinde siringik asit'in temas kuvvetinin 2D pozı (cut off = %10).

Yukarıda bahsedildiği gibi, COX enzimi ile etkileşimde esansiyel amino asitlerin Arg120 ve Tyr355 olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, siringik asit'in karboksilik asit kısmının iki oksijen atomunun iki adet H-bağı kurarak Arg120'ye bağlandığı, su aracılı bir H-bağı aracılığıyla da Tyr355 ile etkileşime girdiği belirlenmiştir. Ayrıca Tyr385,

Trp387, Val523 ve Ser530 aminoasitleriyle aromatik H-bağları yaptığı gözlenmiştir. Bu karboksilik asitin, su aracılı H-bağları yoluyla Leu352, Ser530 ve Arg513 amino asitlerine de bağlandığı belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra, siringik asit'in fenolik hidroksi grubunun, H-bağı aracılığıyla Tyr385 ve Ser530 ile etkileşime girdiği saptanmıştır. Ayrıca, siringik asit'in metoksi gruplarından birinin de fenolik hidroksi grubu ile aynı etkileşimlere sahip olduğu belirlenmiştir. En yüksek etkileşim fraksiyon değeri ile Arg120 ve siringik asit arasında yoğun ve devamlı bir afinite olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, simülasyon boyunca H-bağı ve π - π etkileşimi şeklinde sadece iki tür etkileşim gözlenmiştir. Arg120 rezidüsünden sonra, sırasıyla Tyr385, Ser530, Arg513 ve Leu352 aminoasitleri ile 0.5'in üzerinde etkileşim fraksiyonları gözlenmiştir. Hidrofobik amino asit olarak bilinen Tyr385 ile doğrudan etkileşimlerin %60'ın üzerinde H-bağ gücü olarak oluştuğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, siringik asit'in inhibitör aktivitesinde Arg120, Leu352, Tyr355, Tyr385, Ser 530 ve Arg513 ile olan etkileşimlerin önemli bir role sahip olduğu saptanmıştır.

Docking sonucunda His90 aminoasiti ile etkileşim görülmesine rağmen MDS'de 10 ns civarında bu etkileşimin ortadan kalktığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, ligand Arg513 aminoasiti ile etkileşime girdiği için COX-2 seçici inhibisyonunun hala mevcut olduğu ve bu etkileşimin simülasyonun sonuna kadar yüksek bağ kuvvetiyle (su aracılı H-bağ, %56) gözlemlenmeye devam ettiği ortadadır.

Şekil 5.27'de siringik asit-5-LOX enzim kompleksinin MDS'deki etkileşim sonuçları görüntülenmiştir. Simülasyon esnasında H bağı, tuz köprüsü, π - π etkileşimi ve π -katyon etkileşimleri görülmüştür. Arg596 aminoasiti ile olan etkileşimlerin hiçbir zaman kesintiye uğramadığı, H-bağı, su aracılı H-bağı ve iyonik etkileşimler şeklinde görüldüğü ve etkileşim fraksiyonunun 1.75 civarında olduğu belirlenmiştir. H-bağlarının güçleri %72 ve %80 olarak hesaplanmıştır. Diğer yandan, Thr364, His432 ve Trp599 amino asitlerinin etkileşim fraksiyonları 0.5'in üzerinde hesaplanmış ve bu çalışmada gözlenen etkileşimler için önemli oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca His360, His432 ve Trp599 aminoasitleriyle de aromatik H-bağları gözlenmiştir.

Sonuç olarak, COX-2 inhibisyonunda Arg120 ve Tyr355 esansiyel amino asitleri; 5-LOX inhibisyonunda Arg596 esansiyel amino asiti ile yüksek afiniteli ve srekliplik gösteren etkileşimler gözlenmiştir. Diğeryandan, diğeryaktif cep amino asitleri ile olan etkileşimlerin, sistemin stabilitesinin iyileştirilmesine ve böylece inhibitör aktiviteye katkıda bulunabileceğiyileri sürülebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, siringik asit'in olası antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkilerini araştırmak üzere çeşitli *in vivo* deneyler gerçekleştirilmiştir.

Rodentlerin motor aktivitelerini/performanslarını bozan ajanların ağrı deneylerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği bilgisinden hareketle (Can vd., 2012; Demir Özkay ve Can, 2013; Turan-Zitouni vd., 2015; Lei ve Yan, 2022), deneylere siringik asit'in farelerin motor aktivitelerinde herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığı araştırılarak başlanmıştır. Bu amaçla aktivitemetre testleri yapılmıştır. Deneyler sonucunda, siringik asit'in 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda farelerin ambulator aktivitelerinde, dikey ve yatay aktivite sayılarında ve yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı belirlenmiştir. Bu bulgu, siringik asit uygulamaları sonucunda gözlenen farmakolojik etkilerin farelerin motor aktivitelerindeki herhangi bir değişiklikten bağımsız olarak gerçekleştiğini yani söz konusu etkilerin spesifik olduğunu ortaya koyması açısından önemlidir.

Hayvanların motor aktivitelerinin değerlendirilmesinden sonra siringik asit'in olası antinosiseptif etkinliği araştırılmıştır. Siringik asit'in antinosiseptif etkinliği mekanik nosiseptif uyarının uygulandığı kuyruk sıkıştırma testi; termal nosiseptif uyarının uygulandığı kuyruk daldırma ve sıcak plaka testleri; kimyasal nosiseptif uyarının uygulandığı asetik asit ile indüklenen kıvrınma ve formalin testleri ile incelenmiştir. Bu fenolik bileşiğin, uygulanmasının ardından 30., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda yapılan kuyruk sıkıştırma, kuyruk daldırma ve sıcak plaka testi ölçümlerde farelerin reaksiyon sürelerinde, %MPE ve AUC değerlerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı saptanmıştır. Siringik asit'in asetik asit ile indüklenen kıvrınma testinde ise farelerin kıvrınma davranışı sayılarını azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgu siringik asit'in periferik antinosiseptif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu fenolik bileşik formalin testinin birinci fazında farelerin pençe yalama sürelerini değiştirmezken, ikinci fazda söz konusu süreleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır. Formalin testinden elde edilen bu bulgular antinosiseptif etkinliğin değerlendirildiği diğer testlerin bulgularını desteklemiş ve siringik asit'in santral mekanizmalardan ziyade periferik mekanizmalar ile antinosiseptif etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Elde edilen bulgular doğrultusunda deneylere karragenin ile indüklenen inflamasyon testi ile devam edilmiştir. 50 ve 100 mg.kg⁻¹ dozlarda uygulanan siringik

asit'in bu testte karragenin enjeksiyonundan iki ve üç saat sonra hayvanların pençe ödemi istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. Bu bulgular ile siringik asit'in antiinflamatuvar etki gösterdiği ortaya konulmuştur.

Tez çalışmaları kapsamında periferik antinösetif ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu belirlenen siringik asit'in analjezi ve inflamasyon süreçleri ile yakından ilişkili olan COX ve LOX enzimleri (Clària ve Romano, 2005; Giménez-Bastida vd., 2021) ile etkileşimleri moleküler docking çalışmaları yapılarak araştırılmıştır. Siringik asit'in COX-1'e yerleştiği halde hiç bağ oluşturmadığı, COX-2 ve 5-LOX enzimleri ile ise iyi bir şekilde kenetlendiği gözlenmiştir. Diğer yandan, MDS sonuçları siringik asit'in COX-2 ve 5-LOX enzim komplekleri ile yüksek afiniteli ve süreklilik gösterecek biçimde etkileştiğini ortaya koymuştur.

Son zamanlarda, antiinflamatuvar ajan tasarlama çalışmalarında COX-2/5-LOX dual inhibitörleri dikkat çekmektedir. İkili inhibisyonu esas alan bu yaklaşımın, bir yandan molekölün terapötik etkinliğini artırırken diğer yandan da COX-2 ve 5-LOX enzimlerinin inhibisyonları ile ilişkili yan etkileri azalttıkları bildirilmiştir (Meshram vd., 2021). Bu bağlamda, bu tez çalışması ile dual inhibisyona neden olduğu ortaya koyulan bir bileşik olan siringik asit'in ağrılı/inflamatuvar hastalıkların tedavisi için klinik açıdan avantaja sahip olabileceği düşünülebilir. Bu hipotezin kanıtlanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasında siringik asit'in ağrı ve inflamasyon süreçlerde önemli rol oynayan COX ve LOX enzimleri ile etkileşimini ortaya koyan *in silico* çalışmalar yapılmıştır. Diğer yandan söz konusu süreçlerde pek çok endojen mekanizmanın rol oynadığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu çalışmanın devamında siringik asit'in periferik antinösetif ve antiinflamatuvar etkisinde rol oynayan diğer olası mekanizmaların gerek *in vivo* gerekse *in silico* yöntemler kullanılarak aydınlatılması planlanmaktadır.

Non-selektif COX inhibitörlerinin gastrointestinal hasara, inmeye ve böbrek yetmezliğine neden olma potansiyelleri olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla siringik asit'in COX-2 enzimini selektif olarak inhibe ederek COX-1 kaynaklı yan etkilerden muaf olması mümkün görünmektedir. Diğer yandan gastrointestinal yan etkilerin azalması amacı ile geliştirilen seçici COX-2 inhibitörlerinin de kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (Meshram vd., 2021). Bu bağlamda, siringik asit'in kardiyovasküler parametreler üzerine olan olası etkilerinin incelenmesinin önemli olduğunun altı

izilmelidir. Siringik asit'e bağlı olumsuz kardiyovasküler etkilerin görülmesi potansiyel yan etkilerin farkında olmak açısından önemli olacağı gibi; söz konusu kardiyovasküler yan etkilerin görülmemesi de bu bileşiğin farmakoterapi açısından önemli bir avantaja sahip olabileceği anlamına geldiği için değerli olacaktır.



KAYNAKÇA

- Abaza, M.S., Al-Attiyah, R.A., Bhardwaj, R., Abbadi, G., Koyippally, M. & Afzal, M. (2013). Syringic acid from *Tamarix aucheriana* possesses antimitogenic and chemo-sensitizing activities in human colorectal cancer cells. *Pharmaceutical Biology*, 51(9), 1110-1124.
- Abdelazeem, A.H., El-Saadi, M.T., El-Din, A.G.S., Omar, H.A. & El-Moghazy, S.M. (2017). Design, synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of novel diarylthiazole and diarylimidazole derivatives towards selective COX-1 inhibitors with better gastric profile. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(2), 665-676.
- Afroz, R., Tanvir, E.M., Zheng, W. & Little, P.J. (2016). Molecular pharmacology of honey. *Journal of Clinical and Experimental Pharmacology*, 6(3), 1-13.
- Aggarwal, B.B., Kumar, A. & Bharti, A.C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 23(1/A), 363-398.
- Ahsan, R., Islam, K.M., Musaddik, A. & Haque, E. (2009). Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in albino rats. *Global Journal of Pharmacology*, 3(3), 116-122.
- Aldemir, T. (2000). Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Erdine, S. Editör. *Ağrı, birinci baskı. İstanbul. Nobel kitap evi*, (s 778).
- Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S. & Gan, T.J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*, 97(2), 534-540.
- Avci, A., Taşci, H., Kandemir, Ü., Can, Ö.D., Gökhan-Kelekçi, N. & Tozkoparan, B. (2020). Synthesis, characterization, and *in vivo* pharmacological evaluation of novel mannich bases derived from 1, 2, 4-triazole containing a naproxen moiety. *Bioorganic Chemistry*, 100, 103892.
- Aviram, M., Dornfeld, L., Kaplan, M., Coleman, R., Gaitini, D., Nitecki, S., ... & Fuhrman, B. (2002). Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice

and in humans. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 28(2-3), 49-62.

Awan, A.M., Majeed, W., Muhammad, F. & Faisal, M.N. (2022). Acacia jacquemontii ethyl acetate extract reduces hyperglycemia and pro-inflammatory markers while increasing endogenous antioxidant potential in alloxan-induced diabetic rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-13.

Aydın, O.N. (2002). Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3), 37-48.

Beaulieu, P. & Rice, A.S.C. (2008). Applied physiology of nociception. In: Rowbotham D.J., Walker SM, Macintyre PE, editors. Acute pain. 2 rd Ed. London, Arnold: 3-16.

Beevi, S.S., Narasu, M.L. & Gowda, B.B. (2010). Polyphenolics profile, antioxidant and radical scavenging activity of leaves and stem of *Raphanus sativus* L. *Plant Foods for Human Nutrition*, 65(1), 8-17.

Belkheiri, N., Bouguerne, B., Bedos-Belval, F., Duran, H., Bernis, C., Salvayre, R., ... & Baltas, M. (2010). Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3019-3026.

Berman, A., Snyder, S.J. & Frandsen, G. (2016). *Kozier & Erb's Fundamentals of Nursing-Concepts, Process and Practice-*. (Tenth Edition). New Jersey: Pearson Education, 295-307, 859, 869-887, 1086- 1119.

Bhattacharjee, A. & Datta, A. (2015). Mechanism of antiglycating properties of syringic and chlorogenic acids in *in vitro* glycation system. *Food Research International*, 77, 540-548.

Budak, D.D.H. (2018). *Akut inflamasyon durumunda fare karaciğer ve böbrek dokusunda tiyoredoksin sistemin gen ve protein seviyesinde çalışılması* (Doctoral dissertation).

Butterworth, J.F., Mackey, D.C. & Wasnick J.D. (2015). Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı Güneş Kitabevi. 47:1025-1027.

- Buttgereit, F. (2020). Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(4), 239-246.
- Calin, A. (1984). Pain and inflammation. *The American Journal of Medicine*, 77(3), 9-16.
- Calixto, J.B., Campos, M.M., Otuki, M.F. & Santos, A.R. (2004). Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. *Planta Medica*, 70(2), 93-103.
- Can, Ö.D., Altıntop, M.D., Özkay, Ü.D., Üçel, U.İ., Doğruer, B. & Kaplancıklı, Z.A. (2012). Synthesis of thiadiazole derivatives bearing hydrazone moieties and evaluation of their pharmacological effects on anxiety, depression, and nociception parameters in mice. *Archives of Pharmacol Research*, 35(4), 659-669.
- Cao, Y., Zhang, L., Sun, S., Yi, Z., Jiang, X. & Jia, D. (2016). Neuroprotective effects of syringic acid against OGD/R-induced injury in cultured hippocampal neuronal cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(2), 567-573.
- Carr, D.B. & Goudas, L.C. (1999). *Acute pain*. *Lancet*, 353(9169), 2051-8.
- Chanda, S., Pai, S.A. & Juvekar, A.R. (2020). Evaluation of the anti-inflammatory and anti-arthritic effects of syringic acid in rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 630-650.
- Cheemanapalli, S., Anuradha, C.M., Madhusudhana, P., Mahesh, M., Raghavendra, P.B. & Kumar, C.S. (2016). Exploring the binding affinity of novel syringic acid analogues and critical determinants of selectivity as potent proteasome inhibitors. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(11), 1496-1510.
- Chensue, S.W. & Ward, P.A. (1996). Inflammation In: Anderson's Pathology. Ed: Damjanov I. Linder J., Mosby- Year Book Inc St. Louis. 387-415.
- Chy, M.N.U., Adnan, M., Chowdhury, M.R., Pagano, E., Kamal, A.M., Oh, K.K., ... & Capasso, R. (2021). Central and peripheral pain intervention by *Ophiorrhiza rugosa* leaves: Potential underlying mechanisms and insight into the role of pain modulators. *Journal of Ethnopharmacology*, 276, 114182.

- Cikman, O., Soylemez, O., Ozkan, O.F., Kiraz, H.A., Sayar, I., Ademoglu, S., ... & Karaayvaz, M. (2015). Antioxidant activity of syringic acid prevents oxidative stress in L-arginine-induced acute pancreatitis: an experimental study on rats. *International Surgery*, 100(5), 891-896.
- Claria, J. & Romano, M. (2005). Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 11(26), 3431-3447.
- Clark, W.C., Chokhavatia, S.S., Kashani, A. & Clark, S.B. (2005). Ağrı Ölçümü. In: Kanner R, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus; p:1-6., p: 26-36.
- Cong, H.H., Khaziakhmetova, V.N. & Zigashina, L.E. (2015). Rat paw oedema modeling and NSAIDs: Timing of effects. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 27(s1), S76-S77.
- Cordell, W.H., Keene, K.K., Giles, B.K., Jones, J.B., Jones, J.H. & Brizendine, E.J. (2002). The high prevalence of pain in emergency medical care. *The American Journal of Emergency Medicine*, 20(3), 165-169.
- Costa, M.F., Jesus, T.I., Lopes, B.R.P., Angolini, C.F.F., Montagnolli, A., Gomes, L.D.P., ... & Toledo, K.A. (2016). Eugenia aurata and Eugenia punicifolia HBK inhibit inflammatory response by reducing neutrophil adhesion, degranulation and NET release. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1-10.
- Cotran, R., Kumar, V. & Collins, T. (2009). Acute and Chronic Inflammation. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J (Eds). *Pathologic Basis of Disease*. Sixth ed. Philadelphia, Saunders;43-57.
- Cotran, R.S. (1994). Inflammation and repair. *Pathologic Basis of Disease*, 51-92.
- Cousins, M. & Akut, P.I. (2006). Postoperatif ağrı. çeviri ed: Erdine S. Ağrı Tedavisi El Kitabı. London: Churchill Livingstone, 13-31.
- Cousins, M.J. (1994). Acute and postoperative pain. *Textbook of Pain*, 380.

- Çeliker, R. (2005). Kronik ağrı sendromları. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 51, 8-14.
- Çimşit, M. (2009). Sıçanlarda Oluşturulan Kronik Adjuvan Atritinde Hiperarık Oksijen Tedavisinin Etkinliği, Uzmanlık Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Dalmagro, A.P., Camargo, A. & Zeni, A.L.B. (2017). Morus nigra and its major phenolic, syringic acid, have antidepressant-like and neuroprotective effects in mice. *Metabolic Brain Disease*, 32(6), 1963-1973.
- Dalmagro, A.P., Camargo, A., Rodrigues, A.L.S. & Zeni, A.L.B. (2019). Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in the antidepressant-like and neuroprotective effects of Morus nigra and its major phenolic, syringic acid. *Chemico-biological Interactions*, 314, 108843.
- D'Amour, F.E. & Smith, D.L. (1941). A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72(1), 74-79.
- Dar, M.S. & Ikram, M. (1979). Studies on Quercus infectoria; isolation of syringic acid and determination of its central depressive activity. *Planta Medica*, 35(2), 156-161.
- Davies, M.G. & Hagen, P.O. (1997). Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery*, 84(7), 920-935.
- Deitch, E.A. (1992). Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Annals of Surgery*, 216(2), 117.
- Demir Özkay, Ü. & Can, Ö.D. (2013). Anti-nociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 109, 23-30.
- Demir, Y. (2008). Göğüs Tüpü Çıkarma İşlemi Sırasında Yapılan Soğuk Uygulamanın Ağrı ve Anksiyete Üzerine Etkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi.
- Desmond, (2020). Schrödinger Release, in Schrödinger, LLC, New York, USA.

- Dey, P., Roy Chowdhuri, S., Sarkar, M.P. & Chaudhuri, T.K. (2016). Evaluation of anti-inflammatory activity and standardisation of hydro-methanol extract of underground tuber of *Dioscorea alata*. *Pharmaceutical Biology*, 54(8), 1474-1482.
- Diao, H., Yi, Y., Qi, H., Gao, X., Fang, H., Wei, X., ... & Gu, L. (2012). Study on anti-cataract effect of gigantol combined with syringic acid and their mechanism. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo Zhongyao Zazhi= China Journal of Chinese Materia Medica*, 37(16), 2429-2434.
- Dikmen, Y.D. (2016). Ağrı ve Yönetimi. Aştı, T.A ve Karadağ A. (Editörler). *Hemşirelik Esasları-Hemşirelik Bilimi ve Sanatı*, Cilt 2. İstanbul: Akademi Yayıncılık, 636-645.
- Dileep, K.V., Remya, C., Cerezo, J., Fassihi, A., Pérez-Sánchez, H. & Sadasivan, C. (2015). Comparative studies on the inhibitory activities of selected benzoic acid derivatives against secretory phospholipase A 2, a key enzyme involved in the inflammatory pathway. *Molecular BioSystems*, 11(7), 1973-1979.
- Doğruer Akan, B. & Demir Özkay, Ü. (2019). Bazı piperazin alkanol türevlerinin antinörolojik etkinlikleri. *Cukurova Medical Journal*, 44(3), 729-744.
- Doherty, G.M. (2007). Postoperative Care. *Current Diagnosis & Treatment Surgery*, McGraw Hill North America, 13, 24-33.
- Dunne, M.W. (1990). Inflammation and repair In: Ed Porth CM. *Pathophysiology: concepts of altered health states with contributors*, Philadelphia: Lippincott. 165-176.
- Durak, D. (2018). Preeklampside oksidatif stres, inflamasyon ve NF kappa B ilişkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- El-Hawary, S., Ahmed, F.A., Sheashea, M. & Ezzat, M.I. (2022). Antiinflammatory and antioxidant activity of *Hypericum sinaicum* Boiss. growing widely in Egypt. *Natural Product Research*, 36(11), 2913-2916.

- Erden, S. (2019). Cerrahi Ağrıda Bakım. Karadağ, M., Bulut, H. (Editörler). *Kavram Haritalarıyla Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği*. Birinci Baskı. Ankara: Vize Yayıncılık, 125-149.
- Erdine, S. (1993). Ağrının nörofizyolojisi. *Sinir blokları*. Emre Matbaacılık, İstanbul, 25-48.
- Erdine, S. (2000). Ağrı Mekanizmaları: *Ağrı*. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye, s. 2 -9.
- Erdine, S. (2002). Ağrı mekanizmaları. İstanbul Nobel Kitabevi.20-9.
- Erdine, S. (2003). Post operatif analjezi. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. İstanbul, 33-43.
- Erdine, S. (2007). *Ağrı*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 154-160.
- Ereminsoy, E. (2014). *Maclura pomifera Bitkisinden Elde Edilen Su Ekstresinin Ratlarda Karragenin ile Oluşturulan Enflamasyon Modeli ve Sitokinler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Atatürk Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
- Ertekin, C. (1993). Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. *Ağrı ve tedavisi yegül İ* (Ed). İzmir. Yapım matbaacılık, 1-17.
- Esener, Z. (1997). *Klinik Anestezi*. 2. Baskı, İstanbul. Logos yayıncılık, 610-611.
- Eser, U. (2016). Akılcı analjezik kullanım İlkeleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9 (1), 44-47.
- Esterbauer, H., Schaur, R.J. & Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81-128.
- Eşer, B. (2015). Temporomandibular eklem düzensizliği olan hastaların klinik ve psikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve farklı konservatif tedavi yaklaşımlarının etkilerinin karşılaştırılması.
- Eti-Aslan, F. (Editör). (2014). *Ağrı Doğası ve Kontrolü* (İkinci Baskı). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 45-174.

- Evren, A.E., Nuha, D., Dawbaa, S., Sağlık, B.N. & Yurttaş, L. (2022). Synthesis of novel thiazolyl hydrazone derivatives as potent dual monoamine oxidase-aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114097.
- Fang, W., Zhu, S., Niu, Z. & Yin, Y. (2019). The protective effect of syringic acid on dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. *Drug Development Research*, 80(6), 731-740.
- Felten, D.L. & Józefowicz, R.F. (2003). *Netter's Atlas of Human Neuroscience*. ICON.
- Ferdous, A., Janta, R.A., Arpa, R.N., Afroze, M., Khan, M. & Moniruzzaman, M. (2020). The leaves of *Bougainvillea spectabilis* suppressed inflammation and nociception *in vivo* through the modulation of glutamatergic, cGMP, and ATP-sensitive K⁺ channel pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113148.
- Ferrante, F.M. & Vadebonconer, T.R. (1993). Postoperative Pain Management. 2nd Ed, New York: *Churchill Livingstone Inc.*: 485-518.
- Ferrara, N. & Davis-Smyth, T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews*, 18(1), 4-26.
- Figuerola, L.A., Navarro, L.B., Vera, M.P. & Petricevich, V.L. (2014). Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents, and cytotoxicity evaluation of *Bougainvillea xbutiana*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(5), 497-502.
- Fraňková, A., Marounek, M., Mozrová, V., Weber, J., Klouček, P. & Lukešová, D. (2014). Antibacterial activities of plant-derived compounds and essential oils toward *Cronobacter sakazakii* and *Cronobacter malonaticus*. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(10), 795-797.
- Gheena, S., Ezhilarasan, D., Shree Harini, K. & Rajeshkumar, S. (2022). Syringic acid and silymarin concurrent administration inhibits sodium valproate-induced liver injury in rats. *Environmental Toxicology*.
- Gias, Z.T., Afsana, F., Debnath, P., Alam, M.S., Ena, T.N., Hossain, M.H., ... & Reza, H.M. (2020). A mechanistic approach to HPLC analysis, antinociceptive, anti-

inflammatory and postoperative analgesic activities of panch phoron in mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-9.

Gilbert, N.C., Gerstmeier, J., Schexnaydre, E.E., Börner, F., Garscha, U., Neau, D.B., ... & Newcomer, M.E. (2020). Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products. *Nature Chemical Biology*, 16(7), 783-790.

Giménez-Bastida, J.A., González-Sarriás, A., Laparra-Llopis, J.M., Schneider, C. & Espín, J.C. (2021). Targeting mammalian 5-lipoxygenase by dietary phenolics as an anti-inflammatory mechanism: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7937.

Glide. (2020). Schrödinger, LLC, in, New York, NY.

Güven, M., Aras, A.B., Topaloğlu, N., Özkan, A., Şen, H.M., Kalkan, Y., ... & Coşar, M. (2015). The protective effect of syringic acid on ischemia injury in rat brain. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(1), 233-240.

Güzelad, Ö., Özkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Afşar, E., Ögüt, E., ... & Aslan, M. (2021). Protective mechanism of Syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metabolic Brain Disease*, 36(5), 1003-1014.

Güzeldemir, E. (2000). Ağrı teorileri 'Ağrı ve Tedavisi' sayı: 9 Türkiye.

Habza-Kowalska, E., Kaczor, A.A., Bartuzi, D., Piłat, J. & Gawlik-Dziki, U. (2021). Some Dietary Phenolic Compounds Can Activate Thyroid Peroxidase and Inhibit Lipoxygenase-Preliminary Study in the Model Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5108.

Hafeez, A., Jain, U., Sajwan, P., Srivastava, S. & Thakur, A. (2013). Evaluation of Carrageenan induced anti-inflammatory activity of ethanolic extract of bark of *Ficus virens* Linn. in swiss albino mice. *The Journal of Phytopharmacology*, 2(3), 39-43.

Ham, J.R., Lee, H.I., Choi, R.Y., Sim, M.O., Seo, K.I. & Lee, M.K. (2016). Anti-steatotic and anti-inflammatory roles of syringic acid in high-fat diet-induced obese mice. *Food & Function*, 7(2), 689-697.

- Hatemi, H. (1997). Ağrı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Hosoda, A., Ozaki, Y., Kashiwada, A., Mutoh, M., Wakabayashi, K., Mizuno, K., ... & Taniguchi, H. (2002). Syntheses of ferulic acid derivatives and their suppressive effects on cyclooxygenase-2 promoter activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(4), 1189-1196.
- Howland, R.D., Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, P.C. (2006). *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology* (pp. 103-57). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hu, Q., Yuan, B., Xiao, H., Zhao, L., Wu, X., Rakariyatham, K., ... & Yang, W. (2018). Polyphenols-rich extract from *Pleurotus eryngii* with growth inhibitory of HCT116 colon cancer cells and anti-inflammatory function in RAW264. 7 cells. *Food & Function*, 9(3), 1601-1611.
- Hudspith, M.J., Siddall, P.J., Munglani, R. & Hemmings H.C. (2006). In: Hemmings HC, Hopkins PM. *Foundations of Anesthesia*. *Physiol Pain*;267-85.
- Hunskar, S. & Hole, K. (1987). The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, 30(1), 103-114.
- Islam, M.T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*, 39(1), 73-82.
- Islam, S., Shajib, M., Rashid, R.B., Khan, M.F., Al-Mansur, M., Datta, B.K. & Rashid, M.A. (2019). Antinociceptive activities of *Artocarpus lacucha* Buch-ham (Moraceae) and its isolated phenolic compound, catechin, in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1-13.
- Ismail, N.I., Ming-Tatt, L., Lajis, N., Akhtar, M.N., Akira, A., Perimal, E.K., ... & Sulaiman, M.R. (2016). Antinociceptive Effect of 3-(2, 3-Dimethoxyphenyl)-1-(5-methylfuran-2-yl) prop-2-en-1-one in Mice Models of Induced Nociception. *Molecules*, 21(8), 1077.
- Itoh, A., Isoda, K., Kondoh, M., Kawase, M., Kobayashi, M., Tamesada, M. & Yagi, K. (2009). Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on

- concanavalin a-induced liver injury. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(7), 1215-1219.
- Itoh, A., Isoda, K., Kondoh, M., Kawase, M., Watari, A., Kobayashi, M., ... & Yagi, K. (2010). Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on CCl₄-induced liver injury. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(6), 983-987.
- İnan, M. (2014). *Lomber disk cerrahisinde preemptif ve postoperatif uygulanan tenoksikam, deksketoprofen trometamol ve tramadol'ün postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Uzmanlık bitirme tezi.
- Jain, S., Bhatia, G., Barik, R., Kumar, P., Jain, A. & Dixit, V.K. (2010). Antidiabetic activity of *Paspalum scrobiculatum* Linn. in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 325-328.
- Jalili, T., Carlstrom, J., Kim, S., Freeman, D., Jin, H., Wu, T.C., ... & Symons, J.D. (2006). Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(4), 531-541.
- Jayaram, S. & Dharmesh, S.M. (2011). Assessment of antioxidant potentials of free and bound phenolics of *Hemidesmus indicus* (L) R. Br against oxidative damage. *Pharmacognosy Research*, 3(4), 225.
- Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(S3), S26-S38.
- Kampa, M., Alexaki, V.I., Notas, G., Nifli, A.P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., ... & Castanas, E. (2004). Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Research*, 6(2), 1-12.
- Kandel, E.R. (2000). From nerve cells to cognition: The internal cellular representation required for perception and action. *Principles of Neural Science*, 1, 381-403.

- Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Can, Ö.D. & Chevallet, P. (2009). Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2606-2610.
- Karthik, G., Angappan, M., VijayaKumar, A. & Natarajapillai, S. (2014). Syringic acid exerts antiangiogenic activity by downregulation of VEGF in zebrafish embryos. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(2), 203-208.
- Kasap, M. & Can, Ö.D. (2016). Opioid system mediated anti-nociceptive effect of agomelatine in mice. *Life Sciences*, 163, 55-63.
- Katzung, B.G. (1995). *Temel ve Klinik Farmakoloji* Cilt I. İstanbul: Barış Kitabevi, 483-510.
- Kayaalp, S.O. (2002). Kolinomimetik ilaçlar: Parasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 2, 1136-1152.
- Kayaalp, S.O. (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kayaalp, S.O. (2012). Opioid Analjezikler, In: *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 2.cilt 13.baskı, S.O. Kayaalp (Eds.), Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd.Şti., Ankara, 826-845.
- Kayhan, Z. (2003). Ağrı. *Klinik Anestezi*. İstanbul: 647-70.
- Kayhan, Z. (2004). Ağrı. *Klinik Anestezi*. İstanbul, Nobel Kitabevi, 922-54.
- Kılıçturgay, K. (1993). *İmmunolojiye Giriş*. Güneş Nobel Tıp Kitabevi. s: 127-146.
- Kim, I.H., Yan, B.C., Park, J.H., Yeun, G.H., Yim, Y., Ahn, J.H., ... & Won, M.H. (2013). Neuroprotection of a novel synthetic caffeic acid-syringic acid hybrid compound against experimentally induced transient cerebral ischemic damage. *Planta Medica*, 79(05), 313-321.
- Kim, K.H., Tsao, R., Yang, R. & Cui, S.W. (2006). Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chemistry*, 95(3), 466-473.

- Kim, P.K. & Deutschman, C.S. (2000). Inflammatory responses and mediators. *Surgical Clinics*, 80(3), 885-894.
- Kindwall, E.P. (2002). The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT (eds): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition.
- Kong, W., Zhao, Y., Shan, L., Xiao, X. & Guo, W. (2008). Microcalorimetric studies of the action on four organic acids in Radix isatidis on the growth of microorganisms. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 24(4), 646–650.
- Koster, R. (1959). Acetic acid for analgesic screening. In *Fed proc* (Vol. 18, p. 412).
- Kozier, B., Berman, A., Snyder, S. & Erb, G. (2008). *Fundamentals of Nursing Concepts, Process And Practice*, 8nd ed. New Jersey, Prentice Hall: 168.
- Kruger, L. (1988). Morphological features of thin sensory afferent fibers: a new interpretation of ‘nociceptor’ function. *Progress in Brain Research*, 74, 253-257.
- Kubsch, S.M., Neveau, T. & Vandertie, K. (2001). Effect of cutaneous stimulation on pain reduction in emergency department patients. *Accident and Emergency Nursing*, 9(3), 143-151.
- Kumar, S., Prahalathan, P. & Raja, B. (2012). Syringic acid ameliorates L-NAME-induced hypertension by reducing oxidative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385(12), 1175-1184.
- Kumar, V., Cotran, R.S. & Robbins, S.L. (2000). *Basic pathology*, Çeviri; Çelikbaş U. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri: 26-46.
- Kuriyama, I., Nakajima, Y., Nishida, H., Konishi, T., Takeuchi, T., Sugawara, F., ... & Mizushina, Y. (2013). Inhibitory effects of low molecular weight polyphenolics from Inonotus obliquus on human DNA topoisomerase activity and cancer cell proliferation. *Molecular Medicine Reports*, 8(2), 535-542.
- Kutsal, Y.G., Varlı, K., Çeliker, R., Özer, S., Orer, H., Aypar, Ü., Şahin, A. & Oruçkaptan, H. (2005). Ağrıya multidisipliner yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36(2), 111-28.

- Le Bars, D., Gozariu, M. & Cadden, S.W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, 53(4), 597-652.
- Lee, M.H., Kang, H., Lee, K., Yang, G., Ham, I., Bu, Y., ... & Choi, H.Y. (2013). The aerial part of *Taraxacum coreanum* extract has an anti-inflammatory effect on peritoneal macrophages *in vitro* and increases survival in a mouse model of septic shock. *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 1-8.
- Lei, F. & Yan, Z. (2022). Antinociceptive and Anti-inflammatory Effect of Corynoline in Different Nociceptive and Inflammatory Experimental Models. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-17.
- Levites, Y., Weinreb, O., Maor, G., Youdim, M.B. & Mandel, S. (2001). Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*, 78(5), 1073-1082.
- Li, Y., Zhang, L., Wang, X., Wu, W. & Qin, R. (2019). Effect of Syringic acid on antioxidant biomarkers and associated inflammatory markers in mice model of asthma. *Drug Development Research*, 80(2), 253-261.
- LigPrep. (2020). Schrödinger, LLC, in, New York, NY.
- Lin, J.T., Chang, Y.Y., Chen, Y.C., Shen, B.Y. & Yang, D.J. (2017). Molecular mechanisms of the effects of the ethanolic extract of *Muntingia calabura* Linn. fruit on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators in macrophages. *Food & Function*, 8(3), 1245-1253.
- Lin, S., Huang, J., Zheng, L., Liu, Y., Liu, G., Li, N., ... & Li, G. (2014). Glucocorticoid-induced osteoporosis in growing rats. *Calcified Tissue International*, 95(4), 362-373.
- Liu, Y.H., Qin, G.W., Fang, J.G. & Wu, X.Y. (2002). Screening of chemical constituents with antiendotoxin activity from *raxid isatidis*. *Herald of Medicine*, 21(2), 74-75.

- Liu, Y., Guo, X., Lü, Z. & Xie, W. (2003). Study on the pharmacokinetics and bioavailability of syringic acid in rabbits. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese Medicinal Materials*, 26(11), 798-801.
- Loeser, J.D. (2001). *Bonica's Management of Pain* (Vol. 3). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Loeser, J.D. & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The Lancet*, 353(9164), 1607-1609.
- Lussier, D. & Portenoy, R.K. (2003). Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Chemy N, et al. (Eds.), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Third Edition. Oxford University Press, Oxford, England. pp.349-377.
- Ma, S., Zhang, H. & Xu, J. (2021). Characterization, Antioxidant and Anti-Inflammation Capacities of Fermented *Flammulina velutipes* Polyphenols. *Molecules*, 26(20), 6205.
- Mabile, L., Meilhac, O., Escargueil-Blanc, I., Troly, M., Pieraggi, M.T., Salvayre, R. & Nègre-Salvayre, A. (1997). Mitochondrial function is involved in LDL oxidation mediated by human cultured endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(8), 1575-1582.
- Machelska, H. & Stein, C. (2000). Pain control by immune-derived opioids. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 27(7), 533-536.
- Madrigal-Santillán, E., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., Sumaya-Martínez, M.T., Gutiérrez-Salinas, J., Bautista, M., ... & Morales-González, J.A. (2014). Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(40), 14787.
- Maestro. (2020). Schrödinger, LLC, in, New York, NY.
- Matějíček, D., Klejdus, B., Mikeš, O., Štěrbová, D., & Kubáň, V. (2003). Application of solid-phase extraction for determination of phenolic compounds in barrique wines. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 377(2), 340-345.

- Matthews, E.A. & Dickenson, A.H. (2004). Pain pharmacology. In: Dolin SJ, Padfield NL, editors. *Pain Medicine Manual*. 2rd Ed. Edinburg, Butterworth-Heinemann:21-28.
- McCaffery, M. & Pasero, C. (1999). Pain: *Clinical Manual*. Mosby Incorporated.
- McCleskey, E.W. & Gold, M.S. (1999). Ion channels of nociception. *Annual Review of Physiology*, 61(1), 835-856.
- McMahon, S.B. & Koltzenburg, M. (1990). Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. *Trends in Neurosciences*, 13(6), 199-201.
- Mentes, Ö. (2000). *Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması*, Genel Cerrahi Tıpta Uzmanlık Tezi, GATA, Ankara.
- Meshram, M.A., Bhise, U.O., Makhal, P.N. & Kaki, V.R. (2021). Synthetically-tailored and nature-derived dual COX-2/5-LOX inhibitors: Structural aspects and SAR. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 225, 113804.
- Miller, R.D. (2010). Miller anestezi. Demet Aydın, İzmir, Güven Kitabevi: p.2729-2781.
- Monforte, M.T., Fimiani, V., Lanuzza, F., Naccari, C., Restuccia, S. & Galati, E.M. (2014). Feijoa sellowiana Berg fruit juice: anti-inflammatory effect and activity on superoxide anion generation. *Journal of Medicinal Food*, 17(4), 455-461.
- Morgan, G.E. & Mikhail, M.S. (2015). Kronik Ağrı Tedavisi, *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi.
- Morgan, GE MM. (2004). Ağrı Tedavisi. In: M. Tulunay Çe. (ed). *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri; s. 359-411.
- Morton, L.W., Croft, K.D., Puddey, I.B. & Byrne, L. (2000). Phenolic acids protect low density lipoproteins from peroxynitrite-mediated modification *in vitro*. *Redox Report*, 5(2-3), 124-125.
- Mullican, K.A. & Francart, S.J. (2016). The role of specialty pharmacy drugs in the management of inflammatory diseases. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(11), 821-830.

- Muthukumaran, J., Srinivasan, S., Venkatesan, R.S., Ramachandran, V. & Muruganathan, U. (2013). Syringic acid, a novel natural phenolic acid, normalizes hyperglycemia with special reference to glycoprotein components in experimental diabetic rats. *Journal of Acute Disease*, 2(4), 304-309.
- Nakajima, Y., Sato, Y. & Konishi, T. (2007). Antioxidant small phenolic ingredients in *Inonotus obliquus* (persoon) Pilat (Chaga). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55(8), 1222-1226.
- Napolitano, L.M. & Faist, E. (1999). Immune Dysfunction in Trauma. *Surg Clin North Am.* 79: 1385-1416. 81.
- Ng, S.H. (2011). *Characterization of colon cancer cell culture based screening assay to study effects of phenolic acids* (Doctoral dissertation, University of Saskatchewan).
- Niazi, J., Singh, P., Bansal, Y. & Goel, R.K. (2009). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of aqueous extract of fresh leaves of *Coccinia indica*. *Inflammopharmacology*, 17(4), 239-244.
- Ogut, E., Akcay, G., Yildirim, F.B., Derin, N. & Aslan, M. (2020). The influence of syringic acid treatment on total dopamine levels of the hippocampus and on cognitive behavioral skills. *International Journal of Neuroscience*, 1-9.
- Ogut, E., Sekerci, R., Akcay, G., Yildirim, F.B., Derin, N., Aslan, M. & Sati, L. (2019). Protective effects of syringic acid on neurobehavioral deficits and hippocampal tissue damages induced by sub-chronic deltamethrin exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 76, 106839.
- Okay, I.F., Okay, U., Gundogdu, O.L., Bayram, C., Mendil, A.S., Ertugrul, M.S. & Hacimuftuoglu, A. (2022). Syringic acid protects against thioacetamide-induced hepatic encephalopathy: Behavioral, biochemical, and molecular evidence. *Neuroscience Letters*, 769, 136385.
- Okur, M.E. & Şakul, A.A. (2021). Mechanism of antinociceptive action of syringic acid. *Journal of Research in Pharmacy*.

- Orabi, K.Y., Abaza, M.S., El Sayed, K.A., Elnagar, A.Y., Al-Attayah, R. & Guleri, R.P. (2013). Selective growth inhibition of human malignant melanoma cells by syringic acid-derived proteasome inhibitors. *Cancer Cell International*, 13(1), 1-16.
- Osmaniye, D., Evren, A.E., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y. & Kaplancıklı, Z.A. (2022). Design, synthesis, biological activity, molecular docking, and molecular dynamics of novel benzimidazole derivatives as potential AChE/MAO-B dual inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 355(3), 2100450.
- Ozyazici, T., Gurdal, E.E., Orak, D., Sipahi, H., Ercetin, T., Gulcan, H.O. & Koksall, M. (2020). Synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of some novel Mannich bases of the 1, 3, 4-oxadiazole-2 (3H)-thione scaffold. *Archiv der Pharmazie*, 353(7), 2000061.
- Önal, A. (2004). *Algoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. s.1-20.
- Öztürk, H. (2006). *Gebelerde Algılanan Doğum Ağrısının Azaltılmasında Ele Uygulanan Buz Masajı Etkisinin İncelenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi.
- Özyalçın, S. (2005). *Akut Ağrı*, Güneş kitapevi, Ankara:1-24.
- Pacheco-Palencia, L.A., Mertens-Talcott, S. & Talcott, S.T. (2008). Chemical composition, antioxidant properties, and thermal stability of a phytochemical enriched oil from Acai (*Euterpe oleracea* Mart.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4631-4636.
- Paksoy, M. (2007). *Kapalı Minör Ürolojik Girişimlerde Lornoksikam ve Tramadol Uygulamalarının Karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Paramás, A.M.G., Bárez, J.A.G., Marcos, C.C., García-Villanova, R.J. & Sánchez, J.S. (2006). HPLC-fluorimetric method for analysis of amino acids in products of the hive (honey and bee-pollen). *Food Chemistry*, 95(1), 148-156.
- Park, S.N., Lim, Y.K., Freire, M.O., Cho, E., Jin, D. & Kook, J.K. (2012). Antimicrobial effect of linalool and α -terpineol against periodontopathic and cariogenic bacteria. *Anaerobe*, 18(3), 369-372.

- Patestas, M.A. & Gartner, L.P. (2016). *A Textbook of Neuroanatomy*. John Wiley & Sons.
- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, S.N., Belemkar, S., Surana, S.J., ... & Patil, C.R. (2019). Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4367.
- Patra, A., Jha, S., Murthy, P.N., Vaibhav, A.D., Chattopadhyay, P., Panigrahi, G. & Roy, D. (2009). Anti-inflammatory and antipyretic activities of *Hygrophila spinosa* T. Anders leaves (Acanthaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2).
- Pawar, S., Upaganlawar, A. & Upasani, C. (2021). Evaluation of Some Phenolic Acids in Diabetic Neuropathy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 55(1), S176-S183.
- Periyannan, V. & Veerasamy, V. (2018). Syringic acid may attenuate the oral mucosal carcinogenesis via improving cell surface glycoconjugation and modifying cytokeratin expression. *Toxicology Reports*, 5, 1098-1106.
- Preble, L.M. (1992). Patient characteristics influencing postoperative pain management. In: R.S. Sinatra (ed.). *Acute pain: mechanisms and management*. Mosby-Year Book. St. Louis: 140–144.
- Price, A. & Wilson M. (1982). Response of body to injury – inflammation and repair, In: Pathophysiology. Clinical Concepts of Disease Processes. *McGraw–Hill Book Company*. s: 28-45.
- Qabaha, K., Ras, S.A., Abbadi, J. & Al-Rimawi, F. (2016). Anti-inflammatory of both *Eucalyptus* spp. and *Pistascia lentiscus* were investigated along with their phenolic compounds analysis using HPLC with UV detection. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 13(5), 1-6.
- Raj, P.P. (1993). The problem of postoperative pain, an epidemiologic perspective. In F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer (ed). *Postoperative pain management*. New York. Churchill Livingstone Inc.; p 58-72.

- Raj, P.P. (2000). Ağrı taksonomisi. Erdine, S. (ed). *Ağrı*. İstanbul: Nobel Tıp.
- Raj, P.P. (2002). Ağrı taksonomisi, *Ağrı*. Ed. Erdine S, Nobel matbaacılık (2), İstanbul: 12-20.
- Raj, P.P. (2007). Ağrı toksonomisi. In: Erdine S. (ed). *Ağrı*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. s.19-26.
- Raja, S.N., Meyer, R.A. & Campbell, J.N. (1988). Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology*, 68(4), 571-590.
- Ramachandran, V. & Raja, B. (2010). Protective effects of syringic acid against acetaminophen-induced hepatic damage in albino rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 21(4), 369-386.
- Rashedinia, M., Alimohammadi, M., Shalfroushan, N., Khoshnoud, M.J., Mansourian, M., Azarpira, N. & Sabahi, Z. (2020). Neuroprotective effect of syringic acid by modulation of oxidative stress and mitochondrial mass in diabetic rats. *BioMed Research International*.
- Rashedinia, M., Khoshnoud, M.J., Hashemi, S.S., Alimohammadi, M. & Sabahi, Z. (2021). Syringic acid: a potential natural compound for the management of renal oxidative stress and mitochondrial biogenesis in diabetic rats. *Current Drug Discovery Technologies*, 18(3), 405-413.
- Rekha, K.R., Selvakumar, G.P. & Sivakamasundari, R.I. (2014). Effects of syringic acid on chronic MPTP/probenecid induced motor dysfunction, dopaminergic markers expression and neuroinflammation in C57BL/6 mice. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4(2), 95-104.
- Ren, J., Yang, M., Xu, F., Chen, J. & Ma, S. (2019). Acceleration of wound healing activity with syringic acid in streptozotocin induced diabetic rats. *Life Sciences*, 233, 116728.
- Riditid, W., Sae-Wong, C., Reanmongkol, W. & Wongnawa, M. (2008). Antinociceptive activity of the methanolic extract of *Kaempferia galanga* Linn. in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2), 225-230.

- Rjeibi, I., Ben Saad, A., Ncib, S., Souid, S., Allagui, M.S. & Hfaiedh, N. (2020). Brachychiton populneus as a novel source of bioactive ingredients with therapeutic effects: antioxidant, enzyme inhibitory, anti-inflammatory properties and LC–ESI-MS profile. *Inflammopharmacology*, 28(2), 563-574.
- Rosenquist, R.W. (2015). Chronic pain treatment. *Clinic Anesthesiology*, 47, 1023-1087.
- Sabahi, Z., Khoshnoud, M.J., Khalvati, B., Hashemi, S.S., Farsani, Z.G., Gerashi, H.M. & Rashedinia, M. (2020). Syringic acid improves oxidative stress and mitochondrial biogenesis in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 10(3), 111.
- Sakaguchi, N., Inoue, M. & Ogihara, Y. (1998). Reactive oxygen species and intracellular Ca²⁺, common signals for apoptosis induced by gallic acid. *Biochemical Pharmacology*, 55(12), 1973-1981.
- Samancı, N. & Balcı, N. (2001). Kortikosteroidler ve klinikte kullanımları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 21(2), 131-140.
- Samet Bayazit, B.E., Kutlubay, Z., Aşkın, Ö. & Serdaroğlu, S. (2020). Sistemik Steroidlerin Yan Etkileri ve Takibi. *Dermatoz*, 11(1), 1-6.
- Savaş, E. (2011). *Ameliyat öncesi ve sonrası yaşanan anksiyete ile ameliyat sonrası ağrı arasındaki ilişkinin belirlenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi.
- Scalbert, A. & Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of Nutrition*, 130(8), 2073S-2085S.
- Schaible, H.G. & Richter, F. (2004). Pathophysiology of Pain. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 389(4), 237-243.
- Schofield, P. & Drago, R. (2005). The anatomy and physiology of pain. Beyond pain: 1-25. Sendikası, İlaç Endüstrisi İşverenleri. 2001. Endüstrinin 2000 yılı verileri, İEİS Aylık Rapor:20-1.

- Semaoui, R., Ouafi, S., Machado, S., Barros, L., Ferreira, I.C. & Oliveira, M.B.P. (2021). Infusion of aerial parts of *Salvia chudaei* Batt. & Trab. from Algeria: Chemical, toxicological and bioactivities characterization. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114455.
- Setzer, W.N. (2011). Lignin-derived oak phenolics: a theoretical examination of additional potential health benefits of red wine. *Journal of Molecular Modeling*, 17(8), 1841-1845.
- Shahzad, S., Mateen, S., Kausar, T., Naeem, S.S., Hasan, A., Abidi, M., ... & Moin, S. (2020). Effect of syringic acid and syringaldehyde on oxidative stress and inflammatory status in peripheral blood mononuclear cells from patients of myocardial infarction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(4), 691-704.
- Shahzad, S., Mateen, S., Naeem, S.S., Akhtar, K., Rizvi, W. & Moin, S. (2019). Syringic acid protects from isoproterenol induced cardiotoxicity in rats. *European Journal of Pharmacology*, 849, 135-145.
- Shajib, M.S., Rashid, R.B., Ming, L.C., Islam, S., Sarker, M.M.R., Nahar, L., ... & Rashid, M.A. (2018). Polymethoxyflavones from *Nicotiana plumbaginifolia* (Solanaceae) exert antinociceptive and neuropharmacological effects in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 9.
- Shi, C., Sun, Y.I., Zheng, Z., Zhang, X., Song, K., Jia, Z., ... & Xia, X. (2016). Antimicrobial activity of syringic acid against *Cronobacter sakazakii* and its effect on cell membrane. *Food Chemistry*, 197, 100-106.
- Simoncini, T., Lenzi, E., Zöchling, A., Gopal, S., Goglia, L., Russo, E., ... & Genazzani, A.R. (2011). Estrogen-like effects of wine extracts on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Maturitas*, 70(2), 169-175.
- Sinatra, R.S, Hord, A.H., Ginsberg, B. & Preble, L.M. (1992). Acute pain mechanisms and management. *Mosby Year Book*, Boston:8-28.
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J. & Lowe, E.W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334-395.

- Srinivasan, S., Muthukumaran, J., Muruganathan, U., Venkatesan, R.S. & Jalaludeen, A.M. (2014). Antihyperglycemic effect of syringic acid on attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in experimental diabetic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4), 595-602.
- Srinivasulu, C., Ramgopal, M., Ramanjaneyulu, G., Anuradha, C.M. & Kumar, C.S. (2018). Syringic acid (SA)—a review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 547-557.
- Srivastava, N., Srivastava, A., Srivastava, S., Rawat, A.K.S. & Khan, A.R. (2014). HPTLC-densitometric determination and kinetic studies on antioxidant potential of monomeric phenolic acids (MPAs) from *Bergenia* species. *RSC Advances*, 4(95), 52647-52657.
- Stanikunaite, R., Khan, S.I., Trappe, J.M. & Ross, S.A. (2009). Cyclooxygenase-2 inhibitory and antioxidant compounds from the truffle *Elaphomyces granulatus*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(4), 575-578.
- Stucky, C.L., Gold, M.S. & Zhang, X. (2001). *Mechanisms of pain*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 11845-11846.
- Sumer, S. (1996). *Deneyisel İnflamasyonda Nonsteroid Antinflatuvar İlaç ile Kombine Edilen Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği*. Deniz ve Su Altı Hekimliği Uzmanlık Tezi. T.C. İstanbul Üniversitesi; Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Summers, S. (2000). Evidence-Based practice. Pain definitions, pathophysiologic mechanisms and theories, *J Perianesthe Nurs*, 15(5): 357–365.
- Szandruk-Bender, M., Merwid-Ląd, A., Wiatrak, B., Danielewski, M., Dzimira, S., Szkudlarek, D., ... & Szeląg, A. (2021). Novel 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives of Pyrrolo [3, 4-d] Pyridazinone Exert Anti-Inflammatory Activity without Acute Gastrotoxicity in the Carrageenan-Induced Rat Paw Edema Test. *Journal of Inflammation Research*, 14, 5739.

- Tanaka, T., Kawaguchi, N., Zaima, N., Moriyama, T., Fukuta, Y. & Shirasaka, N. (2017). Antiosteoporotic activity of a syringic acid diet in ovariectomized mice. *Journal of Natural Medicines*, 71(4), 632-641.
- Taylor, C.R., Lillis, C., LeMone, P. & Lynn, P. (2011). *Fundamentals of Nursing The Art And Science of Nursing Care*. (7th ed.). Chine: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, pp 482, 832-833,1110-1137.
- Thippeswamy, A.H.M., Sajjan, M., Palkar, M.B., Koti, B.C. & Viswanathaswamy, A.H.M. (2010). Comparative study of proton pump inhibitors on dexamethasone plus pylorus ligation induced ulcer model in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(3), 367.
- Tjølsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. & Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51(1), 5-17.
- Tohge, T. & Fernie, A. (2017). An overview of compounds derived from the shikimate and phenylpropanoid pathways and their medicinal importance. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(12), 1013-1027.
- Tokmak, M., Şehitoğlu, M.H., Yüksel, Y., Güven, M., Akman, T., Aras, A.B., ... & Coşar, M. (2017). The axon protective effects of syringic acid on ischemia/ereperfusion injury in a rat sciatic nerve model.
- Tokmak, M., Yuksel, Y., Sehitoglu, M.H., Guven, M., Akman, T., Aras, A.B., ... & Abbed, K.M. (2015). The neuroprotective effect of syringic acid on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats. *Inflammation*, 38(5), 1969-1978.
- Treatments, (2011). Part I: Pain types & chronic pain classification. Acpa consumer guide to pain medication and. 1 rd Ed. Rocklin. J Am *Chronic Pain*;9-10.
- Turan Yücel, N., Kandemir, Ü., Demir Özkay, Ü. & Can, Ö.D. (2021). 5-HT1A Serotonergic, α -Adrenergic and Opioidergic Receptors Mediate the Analgesic Efficacy of Vortioxetine in Mice. *Molecules*, 26(11), 3242.
- Turan-Zitouni, G., Yurttaş, L., Kaplancıklı, Z.A., Can, Ö.D. & Demir Özkay, Ü. (2015). Synthesis and anti-nociceptive, anti-inflammatory activities of new aroyl

- propionic acid derivatives including N-acylhydrazone motif. *Medicinal Chemistry Research*, 24(6), 2406-2416.
- Turgut, N.H., Kara, H., Arslanbaş, E., Mert, D.G., Tepe, B. & Güngör, H. (2015). Effect of Capparis spinosa L. on cognitive impairment induced by D-galactose in mice via inhibition of oxidative stress. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(5), 1127-1136.
- Tüzüner, F., Aşık, İ. & Yılmaz, A.A. (2010). Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 1513-1523 p.
- Uchida, K. (2000). Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(12), 1685-1696.
- Urch, C.E., Suzuki, R., Higginson, I.J., Hearn, J., Murtagh, F., Twycross, R., ... & Miaskowski, C. (2008). Pathophysiology of somatic, visceral, and neuropathic cancer pain. *Clinical Pain Management*. second edition: cancer pain. Boca Raton, FL: CRC Press, 3, 13.
- Ülgen, H.A. (2019). *Elektif Lomber Vertebra Cerrahisinde Analjezik Yöntemlerin Postoperatif Erken Donemde Analjezi Nosisepsiyon İndex (ANI) Monitorizasyonu İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi*. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D.R. & Berneman, Z.N. (2003). The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131-149.
- Vinayagam, R. (2010). Preventive effect of Syringic acid on hepatic marker enzymes and lipid profile against Acetaminophen-induced hepatotoxicity Rats. *Int J Pharmaceut Biol Arch*, 1(4), 393-398.
- Vo, Q.V., Bay, M.V., Nam, P.C., Quang, D.T., Flavel, M., Hoa, N.T. & Mechler, A. (2020). Theoretical and experimental studies of the antioxidant and antinitrosant activity of syringic acid. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(23), 15514-15520.

- Wall, P.D. & Melzac, R. (1994). *Acute and Postoperative Pain*. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Ġnc.: 361-385.
- Wei, X., Chen, D., Yi, Y., Qi, H., Gao, X., Fang, H., ... & Gu, L. (2012). Syringic acid extracted from *Herba dendrobii* prevents diabetic cataract pathogenesis by inhibiting aldose reductase activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Wheeler, E., Hardie, T., Klemm, P., Akanji, I., Schonewolf, E., Scott, J. & Sterling, B. (2010). Level of pain and waiting time in the emergency department. *Pain Management Nursing*, 11(2), 108-114.
- White, S.C. & Pharoah, M.J. (2013). *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. Missouri: Elsevier Health Science.
- WHO. (2011). WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *World Health Organisation Guideliness*, 1-172.
- Willis, W.D. (1989). The origin and destination of pathways involved in pain transmission. *Textbook of pain*, 2, 112-127.
- Wittels, B., Glosten, B., Faure, E.A., Moawad, A.H., Ismail, M., Hibbard, J., ... & Thisted, R.A. (1997). Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesthesia & Analgesia*, 85(3), 600-606.
- Woolf, C.J. & Chong, M.S. (1993). Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*, 77(2), 362-379.
- Woolfe, G. (1944). The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther*, 80, 300-307.
- Xiang, S. & Xiao, J. (2022). Protective effects of syringic acid on inflammation, apoptosis and intestinal barrier function in Caco-2 cells following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(1), 1-7.

- Xu, F., Li, F.C., Zhang, Y.F., Shen, S.J., Yang, P., Yang, X.X., ... & Cai, S.Q. (2020). Discovery of the active compounds of Smilacis Glabrae Rhizoma by utilizing the relationship between the individual differences in blood drug concentration and the pharmacological effect in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 258, 112886.
- Yağcı, Ü. & Saygın, M. (2019). Ağrı fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(2), 209-220.
- Yan, S.L., Wang, Z.H., Yen, H.F., Lee, Y.J. & Yin, M.C. (2016). Reversal of ethanol-induced hepatotoxicity by cinnamic and syringic acids in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 98, 119-126.
- Yava, A. (2004). *Postoperatif Ağrı Tedavisinde Hemşirelik Uygulamalarının Etkinliği*, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı, Doktora Tezi. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi.
- Yavuzylmaz, H. (2007). Diş morfolojisi-fizyolojisi ve oklüzyon. *Gazi Üniversitesi İletişim Fakültesi Basımevi*, Ankara.
- Yoo, S.R., Jeong, S.J., Lee, N.R., Shin, H.K. & Seo, C.S. (2017). Simultaneous determination and anti-inflammatory effects of four phenolic compounds in Dendrobii Herba. *Natural Product Research*, 31(24), 2923-2926.
- Yunhai, L., Jianguo, F., Ting, L., Wenqing, W. & Aihua, L. (2003). Anti-endotoxic effects of syringic acid of Radix Isatidis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 23(2), 206-208.
- Yücel, A. (2004). Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. *Algoloji*. 1: 21-29.
- Zhang, L., Liu, R. & Niu, W. (2014). Phytochemical and antiproliferative activity of proso millet. *PloS one*, 9(8), e104058.
- Zhao, Y., Dang, M., Zhang, W., Lei, Y., Ramesh, T., Veeraraghavan, V.P. & Hou, X. (2020). Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Functional Foods*, 71, 104009.

Zou, W., Zhou, H., Hu, J., Zhang, L., Tang, Q., Wen, X., ... & Wang, W. (2017). Rhizoma Smilacis Glabrae inhibits pathogen-induced upper genital tract inflammation in rats through suppression of NF- κ B pathway. *Journal of ethnopharmacology*, 202, 103-113.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10742> (http-1)



EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve soyadı : Şeyda YÖN

Uyruğu : T.C

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

İlkokul: Nene Hatun İlköğretim Okulu (2007)

Lise: Şehremini Anadolu Lisesi (2011)

Lisans: İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (2017)

Mesleki Deneyim

Kurum: May Eczanesi (2017-2018)

Kurum: Türk Kızılay'ı Özel Kartal Hastanesi (2018, Halen)

Sınav Bilgileri

ALES: 97.7

YÖKDİL: 57.5

Poster Bildiriler: Yön, S., Vefai, M., Özçağlı, E., Jannuzzi, T. & Alpertunga, B. (2017). Benzimidazol grubu pestisitlerden benomil ve metaboliti karbendazimin sitotoksik ve genotoksik etkilerinin in-vitro koşullarda araştırılması. *IVEK, ISTANBUL*, 26-29 April.

Bitirme Tezi: Yön, S. (2017). *Benzimidazol grubu pestisitlerden benomil ve metaboliti karbendazimin sitotoksik ve genotoksik etkilerinin in-vitro koşullarda araştırılması*. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı.